

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 10 月 17 日 (17.10.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/081448 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 211/46, 211/72, 401/04, 401/06, 413/04, 417/04, 451/06, 471/04, A61K 31/435, 31/445, 31/454, 31/4545, 31/46, A61P 7/02, 9/00, 43/00, 9/10

140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/03355

(74) 代理人: 大野 彰夫, 外(OHNO, Akio et al.); 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2002 年 4 月 3 日 (03.04.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-107615 2001 年 4 月 5 日 (05.04.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

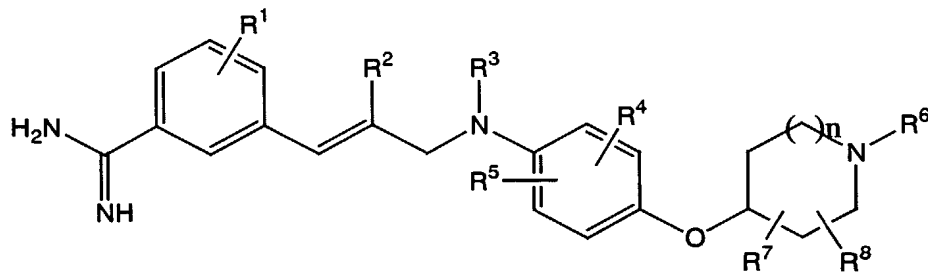
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 藤本 光一 (FUJIMOTO, Koichi) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 田中 直樹 (TANAKA, Naoki) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 島田 郁子 (SHIMADA, Ikuko) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 浅井 史敏 (ASAI, Fumitoshi) [JP/JP]; 〒

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BENZAMIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ベンズアミジン誘導体



(1)

(57) **Abstract:** A benzamidine derivative having the general formula: (1) wherein R¹ represents a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group or a hydroxyl group, R² represents a hydrogen atom or a halogen atom, R³ represents a hydrogen atom, an alkyl group optionally substituted, an aralkyl group, an alkylcarbonyl group optionally substituted, an alkylsulfonyl group optionally substituted, or the like, R⁴ and R⁵ each represent a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl or carbamoyl group optionally substituted, or the like, R⁶ represents a heteroring or the like, R⁷ and R⁸ each represent a hydrogen atom, an alkyl group, or the like, and n represents 0, 1 or 2; or a salt thereof being pharmacologically acceptable. The benzamidine derivative and the salt have excellent inhibition action for activated blood coagulation factor X, and are useful as a medicine for therapy or prevention of a disease of blood coagulation.

[続葉有]

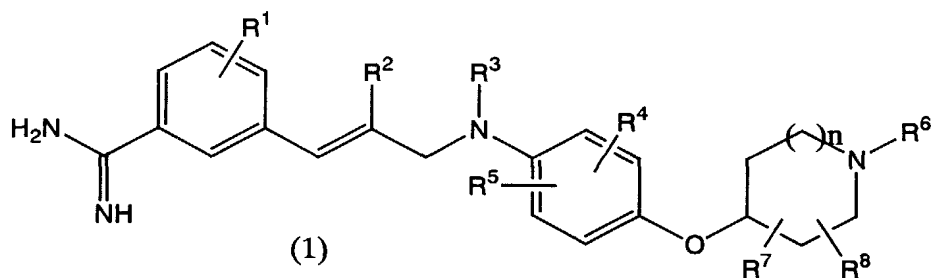


WO 02/081448 A1



(57) 要約:

一般式



〔式中、 R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又は水酸基を示し、 R^2 は、水素原子又はハロゲン原子を示し、 R^3 は、水素原子、置換可アルキル基、アラルキル基、置換可アルキルカルボニル基又は置換可アルキルスルホニル基等を示し、 R^4 及び R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、置換可アルキル基又はカルバモイル基等を示し、 R^6 は、ヘテロ環等を示し、 R^7 及び R^8 は、水素原子、アルキル基等を示し、 n は、0、1又は2を示す。〕を有するベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有し、血液凝固性疾患の治療薬又は予防薬として有用である。

明 細 書

ベンズアミジン誘導体

〔技術分野〕

本発明は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有するベンズアミジン誘導体若しくはその薬理上許容される塩又はそのプロドラッグ、それらを含む血液凝固性疾患の予防又は治療のための組成物、血液凝固性疾患の予防又は治療のための医薬を製造するためのそれらの使用、それらの薬理的な有効量を温血動物に投与する血液凝固性疾患の予防方法又は治療方法、或いはそれらの製法に関する。

〔背景技術〕

近年、人口の高齢化により、加齢に伴う循環器疾患の増加が目立っている。その中でも、脳梗塞、心筋梗塞、末梢循環障害などの血栓性疾患は、直接死因に結びつくばかりでなく、患者の予後の悪さ、生活に対する制限など個人的、社会的負担を多く強いることになる。これら血栓症に対する治療法として、抗凝固療法は今後ますます重要性が増すと考えられる。

血液の凝固は、何らかの刺激に起因して活性化される酵素反応の多段階増幅過程を経て、最終的に活性化されたトロンビンが、可溶性血漿蛋白であるフィブリノーゲンを限定分解し、フィブリンを生成することにより生じる。フィブリンは不溶性蛋白で凝塊を形成する。この過程は血液凝固カスケードとして知られ、内因系および外因系の2つの経路があり、それぞれの経路は、血液凝固第X因子を活性化して合流する。以上のように、生成した活性化血液凝固第X因子は、血液凝固カスケードの重要な位置を占める酵素で、最終的には、2価カルシウムイオン、リン脂質及び活性化血液凝固第V因子等と複合体をつくり、プロトロンビンをトロンビンに効率良く転換し、血液凝固反応を促進させる〔例えば、プリンシプルズ・オブ・バイオケミストリー：マーマリアン・バイオケミストリー、第7版（1983年）[E. L. Smith, A. White et al 'Principles of Biochemistry: Mammalian Biochemistry 7th edition' McGraw-Hill, Inc. (1983)]

等]。

現在、抗凝固薬としてはワルファリンや抗トロンビン剤が知られ、使用されている。しかし、ワルファリンは経口の抗血栓薬として汎用されているが、ビタミンK拮抗物質であり、食事や、併用薬剤との相互作用がしばしば見られるなど抗凝固能のコントロールが難しいことが知られている [例えば、クリニカル・ファーマコカイネティクス, 第30巻, 第416頁 (1996年) [*Clin. Pharmacokinet.*, 30, 416 (1996)] 等]。また、現在の抗トロンビン剤は、薬効に伴う副作用の出血傾向が観察されることから、新たな抗凝固薬の開発が望まれている。活性化血液凝固第X因子はトロンビンの生成に直接関与し、その阻害剤は抗凝固作用を示すことが知られており、新規の抗凝固剤として可能性が示唆されている [例えば、ドラッグズ, 第49巻, 第856頁 (1995年) [*Drugs*, 49, 856 (1995)] 等]。

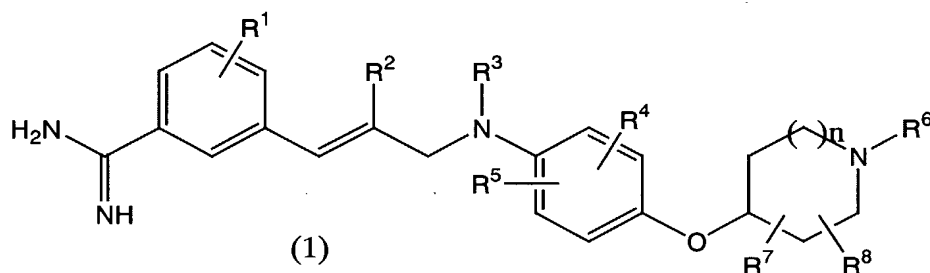
ところで、競合拮抗型の活性化血液凝固第X因子阻害剤として、特開平 5-208946 号 (EP 540051)、WO 96/16940 (EP 798295) 又は WO 00/47553 には、芳香族アミジン誘導体又はアミジノナフチル誘導体が記載されている。また、WO 98/31661 (EP 976722) には、例えば、N- [4- [1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ] フェニル] -N- [2- (3-アミジノフェノキシ) エチル] スルファモイル酢酸 2トリフルオロ酢酸塩等のベンズアミジン誘導体が記載されている。

[発明の開示]

本発明者等は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有する化合物の開発を目指し、種々のベンズアミジン誘導体の薬理活性について、長年に亘り、鋭意研究を行った結果、特異な構造を有するベンズアミジン誘導体が、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有し、トリプシン阻害作用を示さないため、それに起因する副作用が無く、血液凝固性疾患の予防薬又は治療薬（特に治療薬）として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有するベンズアミジン誘導体若しくはその薬理上許容される塩又はそのプロドラッグ、それらの製法、それらの合成に有用な中間体、それらを含む血液凝固性疾患の予防又は治療のための組成物、血液凝固性疾患の予防又は治療のための医薬を製造するためのそれらの使用、それらの薬理的な有効量を温血動物に投与する血液凝固性疾患の予防方法又は治療方法を提供する。

本発明の化合物は、一般式 (1)



で表される化合物、その薬理上許容し得る塩及びそのプロドラッグである。

上記式中、

R¹ は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基又は水酸基を示し、

R² は、水素原子又はハロゲン原子を示し、

R³ は、水素原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個の水酸基置換アルキル基、炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキル基、炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のアルキルスルホニル基、炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキルスルホニル基又は炭素数 3 乃至 8 個のカルボキシアルキルカルボニル基を示し、

R⁴ 及び R⁵ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のハロゲン置換アルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のアルコキシ基、カルボキシ基、炭素数 2 乃至 7 個のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数 2 乃至 7 個のモノアルキルカルバモイル基又は炭素数 3 乃至 13 個のジアルキ

ルカルバモイル基を示し、

R^6 は、水素原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 3 乃至 8 個の環状アルキル基、炭素数 7 乃至 16 個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキル基、炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数 2 乃至 7 個の脂肪族アシル基、炭素数 7 乃至 11 個の芳香族アシル基、カルバモイル基、炭素数 1 乃至 6 個のアルキルスルホニル基、炭素数 6 乃至 10 個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数 3 乃至 7 個の 1-イミノアルキル基、炭素数 2 乃至 7 個の N-アルキルホルムイミドイル基又は炭素数 7 乃至 11 個のイミノアリールメチル基を示し、

R^7 及び R^8 は、水素原子又は炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基を示し、

あるいは、 R^6 と R^7 が一緒になって、又は、 R^7 と R^8 が一緒になって、炭素数 2 乃至 5 個のアルキレン基を示し、

n は、0、1 又は 2 を示す。

R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 の「ハロゲン原子」としては、例えば、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、弗素原子等が挙げられ、 R^1 については、好適には、臭素原子、塩素原子又は弗素原子であり、特に好適には、弗素原子であり、 R^2 については、好適には、臭素原子、弗素原子又は塩素原子であり、特に好適には、弗素原子であり、 R^4 及び R^5 については、弗素原子、塩素原子又は臭素原子であり、更に好適には、弗素原子又は塩素原子であり、特に好適には、塩素原子である。

R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 の「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル基等が挙げられ、 R^1 については、好適には、メチル基であり、

R^3 については、好適には、メチル、エチル又はイソプロピル基であり、特に好適には、イソプロピル基であり、 R^4 及び R^5 については、好適には、メチル基であり、 R^6 については、好適には、メチル、エチル、イソプロピル又はブチル基、特に好適には、メチル、エチル又はイソプロピル基であり、 R^7 については、好適には、メチル基であり、 R^8 については、好適には、メチル基である。

R^3 の「炭素数1乃至6個の水酸基置換アルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至3個のものであり、さらに好適には、エチル基であり、好適な「炭素数1乃至6個の水酸基置換アルキル基」としては、2-ヒドロキシエチル基である。

R^3 の「炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、1乃至3個のものであり、さらに好適には、メチル基であり、好適な「炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基」としては、カルボキシメチル基である。

R^3 の「炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキル基」のアルキル部分（アルコキシ部分のアルキル部分も含む）は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至4個のものであり、好適な「炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキル基」としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基であり、更に好適には、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、特に好適には、エトキシカルボニルメチル基である。

R^3 の「炭素数2乃至7個のカルボキシアルキルスルホニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至4個のものであり、さらに好適には、メチル基であり、

好適な「炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキルスルホニル基」としては、カルボキシメタンスルホニル基である。

R^3 の「炭素数 1 乃至 6 個のアルキルスルホニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 4 個のものであり、さらに好適には、エチル基であり、好適な「炭素数 1 乃至 6 個のアルキルスルホニル基」としては、エタンスルホニル基である。

R^3 の「炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基」のアルキル部分（アルコキシ部分のアルキル部分も含む）は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 4 個のものであり、さらに好適には、1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基」としては、エトキシカルボニルメタンスルホニル基である。

R^3 の「炭素数 3 乃至 8 個のカルボキシアルキルカルボニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 4 個のものであり、さらに好適には、炭素数 1 のものであり、好適な「炭素数 3 乃至 8 個のカルボキシアルキルカルボニル基」としては、カルボキシアセチル基である。

R^4 及び R^5 の「炭素数 1 乃至 6 個のハロゲン置換アルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 1 乃至 6 個のハロゲン置換アルキル基」としては、トリフルオロメチル基である。

R^4 及び R^5 の「炭素数 1 乃至 6 個のアルコキシ基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル

部分は、炭素数 1 乃至 4 個のものであり、さらに好適には、炭素数 1 個のものであり、好適な「炭素数 1 乃至 6 個のアルコキシ基」としては、メトキシ基である。

R^4 及び R^5 の「炭素数 2 乃至 7 個のアルコキシカルボニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 2 乃至 7 個のアルコキシカルボニル基」としては、エトキシカルボニル基である。

R^4 及び R^5 の「炭素数 2 乃至 7 個のモノアルキルカルバモイル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 2 乃至 7 個のモノアルキルカルバモイル基」としては、N-メチルカルバモイル基である。

R^4 及び R^5 の「炭素数 3 乃至 13 個のジアルキルカルバモイル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 3 乃至 13 個のジアルキルカルバモイル基」としては、N, N-ジメチルカルバモイル基である。

R^6 の「炭素数 3 乃至 8 個の環状アルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等が挙げられ、好適には、シクロペンチル基である。

R^6 の「炭素数 7 乃至 16 個のアラルキル基」としては、例えば、ベンジル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、フェネチル基等が挙げられ、好適には、ベンジル又はフェネチル基である。

R^6 の「ヘテロ環で置換された炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、

アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、ヘテロ環部分は、硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を 1 乃至 3 個含む 5 乃至 7 員複素環基であり、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基を挙げることができ、好適には、窒素原子を少なくとも 1 個含み、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい 5 乃至 7 員複素環基を示し、例えば、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基（例えば、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル、4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル、5, 6-ジヒドロ-2H-[1, 4]チアジン-3-イル）を挙げられ、また、上記「5 乃至 7 員複素環基」は、他の環式基と縮環していてもよく、例えば、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサントニル、フェノキサチイニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、イソインドリニルのような基等が挙げられ、好適には、ピリジル基であり、好適な「ヘテロ環で置換された炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」としては、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル又は 4-ピリジルメチル基又は 2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エチル又は 2-(4-ピリジル)エチル基である。

R⁶の「炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至2個のものであり、好適な「炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基」としては、カルボキシメチル基である。

R⁶の「炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至2個のものであり、好適な「炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキル基」としては、メトキシカルボニルメチル基である。

R⁶の「炭素数2乃至7個の脂肪族アシル基」としては、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル基等が挙げられ、好適には、アセチル基である。

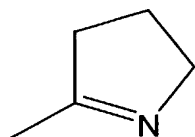
R⁶の「炭素数7乃至11個の芳香族アシル基」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフチルカルボニル、2-ナフチルカルボニル基等が挙げられ、好適には、ベンゾイル基である。

R⁶の「炭素数1乃至6個のアルキルスルホニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至2個のものであり、好適な「炭素数1乃至6個のアルキルスルホニル基」としては、メタンスルホニル基である。

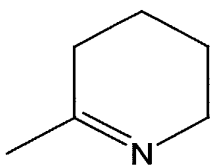
R⁶の「炭素数6乃至10個のアリール基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、フェナンスリル基等が挙げられ、好適には、フェニル基である。

R⁶の「ヘテロ環」としては、前述の「ヘテロ環で置換された炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、下記式のもの、すなわち、

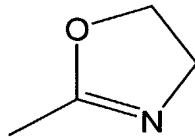
4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル (A)、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
 ピリジン-6-イル (B)、4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル (C)、5, 6-
 ジヒドロ-2H-[1, 4]チアジン-3-イル (D) 又は4-ピリジル基である。



(A)



(B)



(C)



(D)

R^6 の「炭素数 3 乃至 7 個の 1-イミノアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 3 個のものであり、好適な「炭素数 3 乃至 7 個の 1-イミノアルキル基」としては、1-イミノプロピル基である。

R^6 の「炭素数 2 乃至 7 個の N-アルキルホルムイミドイル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 2 乃至 7 個の N-アルキルホルムイミドイル基」としては、N-エチルホルムイミドイル基である。

R^6 の「炭素数 7 乃至 11 個のイミノアリールメチル基」としては、例えば、イミノフェニルメチル、イミノナフチルメチル基等が挙げられ、好適には、イミノフェニルメチル基である。

R^6 と R^7 が一緒になって、又は、 R^7 と R^8 が一緒になって、形成される「炭素数 2 乃至 5 個のアルキレン基」としては、例えば、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン基等であり、好適には、エチレン又はトリメチレン基である。

n は、好適には、1 である。

本発明の化合物のうち、好適な化合物としては、以下のものを挙げることができる。

- (1) R^1 が、水素原子又は水酸基である化合物、
- (2) R^2 が、水素原子である化合物、
- (3) R^3 が、炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基又は炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアリキルスルホニル基である化合物、
- (4) R^3 が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基である化合物、
- (5) R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のハロゲン置換アルキル基又はカルバモイル基である化合物、
- (6) R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、水素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基である化合物、
- (7) R^6 が、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 3 乃至 8 個の環状アルキル基、炭素数 7 乃至 16 個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 6 乃至 10 個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数 3 乃至 7 個の 1-イミノアルキル基、炭素数 7 乃至 11 個のイミノアリールメチル基又は炭素数 2 乃至 7 個の N-アルキルホルムイミドイル基である化合物、
- (8) R^6 が、メチル、エチル又はイソプロピル基、シクロペンチル基、ベンジル又はフェネチル基、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-

(2-ピリジル) エチル、2-(3-ピリジル) エチル又は2-(4-ピリジル) エチル基、フェニル基、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル、4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル、5, 6-ジヒドロ-2H-[1, 4] チアジン-3-イル又は4-ピリジル基、ホルムイミドイル基、1-イミノプロピル基、イミノフェニルメチル基又はN-エチルホルムイミドイル基である化合物、

(9) R^7 及び R^8 が、水素原子又は炭素数1乃至6個のアルキル基である化合物、

(10) R^6 と R^7 が一緒になって、又は、 R^7 と R^8 が一緒になって、炭素数2乃至5個のアルキレン基である化合物、

(11) R^6 と R^7 が一緒になって、又は、 R^7 と R^8 が一緒になって、エチレン又はトリメチレン基である化合物、

(12) n が、1である化合物、を挙げることができ、これらの組み合わせ、例えば、(1)、(2)、(3)、(5)、(7)、(9) 及び (12) の組み合わせ、(1)、(2)、(4)、(6)、(8)、(9) 及び (12) の組み合わせ等も、また、好適である。

「その薬理上許容される塩」とは、本発明の化合物(1)は、塩にすることができるので、その塩をいい、そのような塩としては、好適にはナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、 t -オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルーフェネチルアミン塩、ピペ

ラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリアルスルホン酸塩、酢酸、りんご酸、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

又、本発明の化合物（1）は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような塩も本発明に包含される。

更に、本発明の化合物（1）は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があるが、そのような塩も本発明に包含される。

「そのプロドラッグ」とは、本発明の化合物（1）は、水酸基、アミノ基、アミジノ基又はカルボキシル基を有する場合があり、その場合に、それらの基が生体内で化学的又は生物化学的に切断される基で保護されたものをいい、プロドラッグを形成する基としては、水酸基、アミノ基又はアミジノ基の場合には、化学的方法により開裂し得る「反応における保護基」、及び、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」を示し、

斯かる「反応における保護基」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3,7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13,13-ジメチル

テトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル及びヘナICOSAノイルのようなアルキルカルボニル基、スクシノイル、グルタロイル、アジポイルのようなカルボキシ化アルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」；ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-プロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲンアリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル、4-カルボキシベンゾイルのようなカルボキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」；テトラヒドロピラン-2-イル、3-プロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-*t*-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基等の「シリル基」；メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、*t*-ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2-メトキシエトキ

シメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン低級アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」；1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチルのような低級アルコキシ化エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」；ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジル、メチル、ピペロニルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；フェノキシカルボニル、4-メトキシフェノキシカルボニル、3, 4-ジメトキシフェノキシカルボニル、2-ニトロフェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、4-フルオロフェノキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アリールオキシカルボニル基」；ベンジロキシカルボニル、4-メトキシベンジロキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジロキシカルボニル、2-ニトロベンジロキシカルボニル、4-ニトロベンジロキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」を挙げることができ、

一方、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、例えば、エチルカルボニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、ジメチルアミノア

セチルキシメチル、1-アセトキシエチルのようなアシルオキシアルキル基；1-（メトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）エチル、エトキシカルボニルオキシメチル、1-（イソプロポキシカルボニルオキシ）エチル、1-（tert-ブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチルのような1-（アルコキシカルボニルオキシ）アルキル基；フタリジル基；4-メチルーオキシジオキシソレニルメチル、4-フェニルーオキシジオキシソレニルメチル、オキシジオキシソレニルメチルのようなオキシジオキシソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」；上記「脂肪族アシル基」；上記「芳香族アシル基」；「コハク酸のハーフエステル塩残基」；「燐酸エステル塩残基」；「アミノ酸等のエステル形成残基」；カルバモイル基；1乃至2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基；及び、ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルのような「カルボニルオキシアルキルオキシカルボニル基」を挙げることができ、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出することにより決定でき、好適には、アセチル基であり、

アミノ基又はアミジノ基の場合には、特に限定はなく用いることができるが、好適には、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ラウロイル、パルミトイル、ステアロイルのようなアルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲノ低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、(E)-2-メチルー2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の脂肪族アシル基；ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲノアリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-（メトキシカルボニル）ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル

基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の芳香族アシル基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのようなアルケニルオキシカルボニル基又はフェノキシカルボニル、4-メトキシフェノキシカルボニル、3, 4-ジメトキシフェノキシカルボニル、2-ニトロフェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、4-フルオロフェノキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよいアリールオキシカルボニル基を挙げることができ、好適には、エトキシカルボニル基、1-(プロピオニルオキシ)エトキシカルボニル基、4-メトキシフェノキシカルボニル基又は4-フルオロフェノキシカルボニル基であり、

カルボキシル基の場合には、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」及び、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る「反応における保護基」を示し、

斯かる「反応における保護基」としては、好適には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルのような「低級アルキル基」；エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、1-ペンテニル、

2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルのような「アルケニル基」；エチニル、2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、2-メチル-2-プロピニル、2-エチル-2-プロピニル、2-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、2-メチル-2-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、2-ペンチニル、1-メチル-2-ペンチニル、2-メチル-2-ペンチニル、3-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-4-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルのような「アルキニル基」；トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブromoメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-ブromoエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-ヨードエチル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシル、2, 2-ジブromoエチルのような「ハロゲン低級アルキル基」；2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3, 4-ジヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチルのようなヒドロキシ「低級アルキル基」；アセチルメチルのような「脂肪族アシル」-「低級アルキル基」；ベンジル、フェニル、3-フェニルプロピル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、6-フェニルヘキシル、 α -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された「低級アルキル基」、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブromoベンジル、4-シアノベンジル、4-シアノベンジルジフェニルメチル、ビス(2-ニトロフェニル)メチル、ピペロニル、4-メトキシカルボニルベンジルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、アルコキシカルボ

ニル基でアリール環が置換された 1 乃至 3 個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチル tert-ブチルシリル、トリイソプロピルシリル、メチルジフェニルシリル、イソプロピルジフェニルシリル、ブチルジフェニルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような「シリル基」を挙げることができ、

「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」は、人体内で加水分解等されて、フリーの酸又はその塩を生成するエステルをいい、

このような「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、具体的には、メトキシメチル、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、n-プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、n-ブトキシメチル、tert-ブトキシメチルのような低級アルコキシ低級アルキル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシ低級アルキル基、フェノキシメチルのような「アリール」オキシ「低級アルキル基」、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン化低級アルコキシ低級アルキル基等の「アルコキシ低級アルキル基」；メトキシカルボニルメチルのような「低級アルコキシ」カルボニル「低級アルキル基」；シアノメチル、2-シアノエチルのようなシアノ「低級アルキル基」；メチルチオメチル、エチルチオメチルのような「低級アルキル」チオメチル基；フェニルチオメチル、ナフチルチオメチルのような「アリール」チオメチル基；2-メタンスルホニルエチル、2-トリフルオロメタンスルホニルエチルのようなハロゲンで置換されてもよい「低級アルキル」スルホニル「低級アルキル基」；2-ベンゼンスルホニルエチル、2-トルエンスルホニルエチルのような「アリール」スルホニル「低級アルキル基」；ホルミルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル、1-ホルミルオキシエチル、1-アセトキシエチル、1-プロピオニルオキシエチル、1-ブチリルオキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、1-

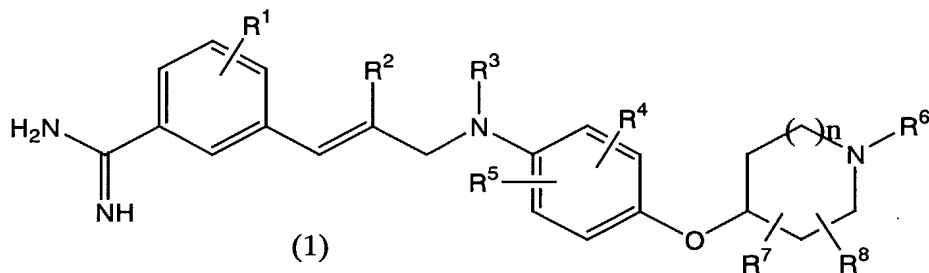
バレリルオキシエチル、1-イソバレリルオキシエチル、1-ヘキサノイルオキシエチル、2-ホルミルオキシエチル、2-アセトキシエチル、2-プロピオニルオキシエチル、2-ブチリルオキシエチル、2-ピバロイルオキシエチル、2-バレリルオキシエチル、2-イソバレリルオキシエチル、2-ヘキサノイルオキシエチル、1-ホルミルオキシプロピル、1-アセトキシプロピル、1-プロピオニルオキシプロピル、1-ブチリルオキシプロピル、1-ピバロイルオキシプロピル、1-バレリルオキシプロピル、1-イソバレリルオキシプロピル、1-ヘキサノイルオキシプロピル、1-アセトキシブチル、1-プロピオニルオキシブチル、1-ブチリルオキシブチル、1-ピバロイルオキシブチル、1-アセトキシペンチル、1-プロピオニルオキシペンチル、1-ブチリルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシヘキシルのような「脂肪族アシル」オキシ「低級アルキル基」、シクロペンタノイルオキシメチル、シクロヘキサノイルオキシメチル、1-シクロペンタノイルオキシエチル、1-シクロヘキサノイルオキシエチル、1-シクロペンタノイルオキシプロピル、1-シクロヘキサノイルオキシプロピル、1-シクロペンタノイルオキシブチル、1-シクロヘキサノイルオキシブチルのような「シクロアルキル」カルボニルオキシ「低級アルキル基」、ベンゾイルオキシメチルのような「芳香族アシル」オキシ「低級アルキル基」等のアシルオキシ「低級アルキル基」；メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、イソプロポキシカルボニルオキシメチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、ペンチルオキシカルボニルオキシメチル、ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ（シクロヘキシル）メチル、1-（メトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）エチル、1-プロポキシカルボニルオキシエチル、1-（イソプロポキシカルボニルオキシ）エチル、1-ブトキシカルボニルオキシエチル、1-イソブトキシカルボニルオキシエチル、1-（tert-ブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-ペンチルオキシカルボニルオキシエチル、1-ヘキシルオキシカルボニルオキシエチル、1-シクロペンチルオキシカルボニルオキシエチル、1-シクロペンチルオキシカルボニルオキシプロピル、1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシプロピル、1

ーシクロペンチルオキシカルボニルオキシブチル、1ーシクロヘキシルオキシカルボニル
 ーオキシブチル、1ー（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル、1ー（エト
 キシカルボニルオキシ）プロピル、2ーメトキシカルボニルオキシエチル、2ーエトキ
 シカルボニルオキシエチル、2ープロポキシカルボニルオキシエチル、2ーイソプロポ
 キシカルボニルオキシエチル、2ーブトキシカルボニルオキシエチル、2ーイソブトキ
 シカルボニルオキシエチル、2ーペンチルオキシカルボニルオキシエチル、2ーヘキシ
 ルオキシカルボニルオキシエチル、1ーメトキシカルボニルオキシプロピル、1ーエト
 キシカルボニルオキシプロピル、1ープロポキシカルボニルオキシプロピル、1ーイソ
 プロポキシカルボニルオキシプロピル、1ーブトキシカルボニルオキシプロピル、1ー
 イソブトキシカルボニルオキシプロピル、1ーペンチルオキシカルボニルオキシプロピ
 ル、1ーヘキシルオキシカルボニルオキシプロピル、1ーメトキシカルボニルオキシブ
 チル、1ーエトキシカルボニルオキシブチル、1ープロポキシカルボニルオキシブチル、
 1ーイソプロポキシカルボニルオキシブチル、1ーブトキシカルボニルオキシブチル、
 1ーイソブトキシカルボニルオキシブチル、1ーメトキシカルボニルオキシペンチル、
 1ーエトキシカルボニルオキシペンチル、1ーメトキシカルボニルオキシヘキシル、1
 ーエトキシカルボニルオキシヘキシルのような（アルコキシカルボニルオキシ）アルキ
 ル基；（5ーフェニルー2ーオキソー1，3ージオキソレンー4ーイル）メチル、〔5ー
 （4ーメチルフェニル）ー2ーオキソー1，3ージオキソレンー4ーイル〕メチル、〔5ー
 （4ーメトキシフェニル）ー2ーオキソー1，3ージオキソレンー4ーイル〕メチル、
 〔5ー（4ーフルオロフェニル）ー2ーオキソー1，3ージオキソレンー4ーイル〕メ
 チル、〔5ー（4ークロロフェニル）ー2ーオキソー1，3ージオキソレンー4ーイル〕
 メチル、（2ーオキソー1，3ージオキソレンー4ーイル）メチル、（5ーメチルー2ー
 オキソー1，3ージオキソレンー4ーイル）メチル、（5ーエチルー2ーオキソー1，
 3ージオキソレンー4ーイル）メチル、（5ープロピルー2ーオキソー1，3ージオキ
 ソレンー4ーイル）メチル、（5ーイソプロピルー2ーオキソー1，3ージオキソレン
 ー4ーイル）メチル、（5ーブチルー2ーオキソー1，3ージオキソレンー4ーイル）
 メチルのようなオキシジオキソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」：
 フタリジル、ジメチルフタリジル、ジメトキシフタリジルのような「フタリジル基」：

フェニル、インダニルのような「アリール基」：上記「アルキル基」：カルボキシメチルのような「カルボキシアルキル基」：及び、フェニルアラニンのような「アミノ酸のアミド形成残基」を挙げることができ、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定でき、好適には、エチル基である。

表 1 に、本発明の化合物を具体的に例示する。表 1 で使用される省略記号において、Et はエチル基を示し、-MS は、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2$ 基を示し、Ph は、フェニル基を示し、Pyr は、ピリジル基を示し、Pyrm は、ピリミジニル基を示し、cPn は、シクロペンチル基を示し、 $-(\text{CH}_2)_3-(5)$ は、 R^6 と R^7 が一緒になってトリメチレン基を形成し、かつ、それらを含む環が 5 員環となることを示し、 $\text{C}_3\text{H}_4\text{NO}$ は、4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル基を示し、 $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}$ は 4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル基を示し、 $\text{C}_3\text{H}_4\text{NS}$ は、4, 5-ジヒドロチアゾール-2-イル基を示し、 $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}$ は 2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル基を示し、 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}$ は 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル基を示し、 $\text{C}_4\text{H}_6\text{NS}$ は 5, 6-ジヒドロ-2H-[1, 4]チアジン-3-イル基を示し、 $\text{C}_5\text{F}_4\text{N}$ は、2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン-4-イル基を示し、 $\text{H}(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N})\text{C}$ は、N-エチルホルムイミドイル基を示し、 $-(\text{CH}_2)_2-$ は、2 位 R^7 と 6 位 R^8 が一緒になってエチレン基を形成することを示し、 $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}$ は、3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-アゾニン-9-イル基を示す。

【表 1】



No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n
1	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	H	H	1
2	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
3	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1
4	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
5	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	PhCH ₂	H	H	1
6	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
7	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	1
8	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1
9	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CO	H	H	1
10	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H ₂ NCO	H	H	1
11	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
12	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	1
13	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	1
14	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	1
15	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	1
16	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
17	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1
18	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
19	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	1
20	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1
21	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1
22	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	1
23	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
24	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	1
25	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
26	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
27	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
28	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1

29	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	H	H	1
30	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
31	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1
32	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
33	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	PhCH ₂	H	H	1
34	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
35	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph	H	H	1
36	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1
37	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CO	H	H	1
38	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H ₂ NCO	H	H	1
39	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
40	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyr	H	H	1
41	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	3-Pyr	H	H	1
42	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	4-Pyr	H	H	1
43	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyrm	H	H	1
44	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
45	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1
46	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
47	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	cPn	H	H	1
48	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1
49	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1
50	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H(NH)C	H	H	1
51	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
52	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(NH)C	H	H	1
53	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
54	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
55	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
56	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
57	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	H	H	1

58	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
59	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1
60	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
61	H	H	EtOOC-MS	H	H	PhCH ₂	H	H	1
62	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
63	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph	H	H	1
64	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1
65	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CO	H	H	1
66	H	H	EtOOC-MS	H	H	H ₂ NCO	H	H	1
67	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
68	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	1
69	H	H	EtOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	1
70	H	H	EtOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	1
71	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	1
72	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
73	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1
74	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
75	H	H	EtOOC-MS	H	H	cPn	H	H	1
76	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1
77	H	H	EtOOC-MS	H	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1
78	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	1
79	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
80	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	1
81	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
82	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
83	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
84	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
85	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	H	H	1
86	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1

87	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1
88	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
89	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	PhCH ₂	H	H	1
90	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
91	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph	H	H	1
92	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1
93	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CO	H	H	1
94	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H ₂ NCO	H	H	1
95	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
96	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyr	H	H	1
97	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	3-Pyr	H	H	1
98	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	4-Pyr	H	H	1
99	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyrm	H	H	1
100	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
101	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1
102	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
103	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	cPn	H	H	1
104	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1
105	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1
106	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H(NH)C	H	H	1
107	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
108	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(NH)C	H	H	1
109	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
110	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
111	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
112	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
113	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	H	H	1
114	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
115	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1

116	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
117	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	PhCH ₂	H	H	1
118	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
119	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph	H	H	1
120	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1
121	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CO	H	H	1
122	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H ₂ NCO	H	H	1
123	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
124	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyr	H	H	1
125	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	3-Pyr	H	H	1
126	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	4-Pyr	H	H	1
127	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyrm	H	H	1
128	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
129	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1
130	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
131	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	cPn	H	H	1
132	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1
133	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1
134	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(NH)C	H	H	1
135	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
136	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(NH)C	H	H	1
137	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
138	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
139	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
140	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
141	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	H	H	1
142	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
143	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1
144	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1

145	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	PhCH ₂	H	H	1
146	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
147	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	1
148	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1
149	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CO	H	H	1
150	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H ₂ NCO	H	H	1
151	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
152	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	1
153	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	1
154	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	1
155	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	1
156	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
157	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1
158	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
159	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	1
160	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1
161	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1
162	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	1
163	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
164	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	1
165	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
166	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
167	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
168	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
169	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	H	H	0
170	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
171	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
172	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
173	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	PhCH ₂	H	H	0

174	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0
175	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	0
176	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0
177	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CO	H	H	0
178	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H ₂ NCO	H	H	0
179	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
180	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	0
181	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	0
182	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	0
183	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	0
184	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
185	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
186	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
187	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	0
188	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
189	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0
190	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	0
191	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
192	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	0
193	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
194	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0
195	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0
196	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
197	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	H	H	0
198	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
199	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
200	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
201	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	PhCH ₂	H	H	0
202	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0

203	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph	H	H	0
204	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0
205	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CO	H	H	0
206	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H ₂ NCO	H	H	0
207	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
208	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyr	H	H	0
209	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	3-Pyr	H	H	0
210	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	4-Pyr	H	H	0
211	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyrm	H	H	0
212	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
213	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
214	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
215	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	cPn	H	H	0
216	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
217	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0
218	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H(NH)C	H	H	0
219	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
220	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(NH)C	H	H	0
221	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
222	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0
223	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0
224	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
225	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	H	H	0
226	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
227	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
228	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
229	H	H	EtOOC-MS	H	H	PhCH ₂	H	H	0
230	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0
231	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph	H	H	0

232	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0
233	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CO	H	H	0
234	H	H	EtOOC-MS	H	H	H ₂ NCO	H	H	0
235	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
236	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	0
237	H	H	EtOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	0
238	H	H	EtOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	0
239	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	0
240	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
241	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
242	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
243	H	H	EtOOC-MS	H	H	cPn	H	H	0
244	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
245	H	H	EtOOC-MS	H	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0
246	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	0
247	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
248	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	0
249	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
250	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0
251	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0
252	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
253	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	H	H	0
254	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
255	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
256	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
257	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	PhCH ₂	H	H	0
258	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0
259	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph	H	H	0
260	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0

261	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CO	H	H	0
262	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H ₂ NCO	H	H	0
263	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
264	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyr	H	H	0
265	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	3-Pyr	H	H	0
266	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	4-Pyr	H	H	0
267	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyrm	H	H	0
268	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
269	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
270	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
271	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	cPn	H	H	0
272	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
273	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0
274	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H(NH)C	H	H	0
275	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
276	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(NH)C	H	H	0
277	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
278	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0
279	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0
280	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
281	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	H	H	0
282	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
283	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
284	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
285	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	PhCH ₂	H	H	0
286	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0
287	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph	H	H	0
288	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0
289	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CO	H	H	0

290	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H ₂ NCO	H	H	0
291	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
292	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyr	H	H	0
293	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	3-Pyr	H	H	0
294	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	4-Pyr	H	H	0
295	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyrm	H	H	0
296	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
297	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
298	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
299	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	cPn	H	H	0
300	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
301	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0
302	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(NH)C	H	H	0
303	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
304	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(NH)C	H	H	0
305	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
306	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0
307	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0
308	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
309	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	H	H	0
310	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
311	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
312	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
313	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	PhCH ₂	H	H	0
314	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0
315	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	0
316	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0
317	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CO	H	H	0
318	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H ₂ NCO	H	H	0

319	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
320	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	0
321	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	0
322	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	0
323	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	0
324	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
325	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
326	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
327	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	0
328	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
329	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0
330	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	0
331	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
332	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	0
333	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
334	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0
335	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0
336	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
337	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	H	H	2
338	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
339	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2
340	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2
341	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	PhCH ₂	H	H	2
342	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
343	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	2
344	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
345	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CO	H	H	2
346	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H ₂ NCO	H	H	2
347	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2

348	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	2
349	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	2
350	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	2
351	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	2
352	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
353	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
354	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
355	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	2
356	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
357	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
358	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	2
359	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2
360	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	2
361	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
362	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2
363	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
364	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
365	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	H	H	2
366	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
367	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2
368	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2
369	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	PhCH ₂	H	H	2
370	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
371	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph	H	H	2
372	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
373	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CO	H	H	2
374	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H ₂ NCO	H	H	2
375	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2
376	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyr	H	H	2

377	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	3-Pyr	H	H	2
378	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	4-Pyr	H	H	2
379	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyrm	H	H	2
380	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
381	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
382	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
383	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	cPn	H	H	2
384	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
385	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
386	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H(NH)C	H	H	2
387	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2
388	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(NH)C	H	H	2
389	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
390	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2
391	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
392	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
393	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	H	H	2
394	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
395	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2
396	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2
397	H	H	EtOOC-MS	H	H	PhCH ₂	H	H	2
398	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
399	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph	H	H	2
400	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
401	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CO	H	H	2
402	H	H	EtOOC-MS	H	H	H ₂ NCO	H	H	2
403	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2
404	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	2
405	H	H	EtOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	2

406	H	H	EtOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	2
407	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	2
408	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
409	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
410	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
411	H	H	EtOOC-MS	H	H	cPn	H	H	2
412	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
413	H	H	EtOOC-MS	H	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
414	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	2
415	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2
416	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	2
417	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
418	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2
419	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
420	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
421	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	H	H	2
422	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
423	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2
424	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2
425	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	PhCH ₂	H	H	2
426	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
427	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph	H	H	2
428	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
429	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CO	H	H	2
430	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H ₂ NCO	H	H	2
431	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2
432	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyr	H	H	2
433	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	3-Pyr	H	H	2
434	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	4-Pyr	H	H	2

435	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyrm	H	H	2
436	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
437	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
438	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
439	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	cPn	H	H	2
440	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
441	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
442	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H(NH)C	H	H	2
443	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2
444	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(NH)C	H	H	2
445	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
446	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2
447	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
448	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
449	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	H	H	2
450	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
451	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2
452	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2
453	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	PhCH ₂	H	H	2
454	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
455	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph	H	H	2
456	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
457	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CO	H	H	2
458	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H ₂ NCO	H	H	2
459	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2
460	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyr	H	H	2
461	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	3-Pyr	H	H	2
462	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	4-Pyr	H	H	2
463	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyrm	H	H	2

464	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
465	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
466	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
467	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	cPn	H	H	2
468	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
469	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
470	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(NH)C	H	H	2
471	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2
472	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(NH)C	H	H	2
473	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
474	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2
475	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
476	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
477	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	H	H	2
478	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
479	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2
480	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2
481	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	PhCH ₂	H	H	2
482	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
483	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	2
484	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
485	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CO	H	H	2
486	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H ₂ NCO	H	H	2
487	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2
488	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	2
489	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	2
490	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	2
491	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	2
492	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2

493	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
494	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
495	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	2
496	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
497	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
498	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	2
499	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2
500	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	2
501	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
502	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2
503	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
504	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
505	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	H	H	1
506	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
507	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1
508	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
509	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	PhCH ₂	H	H	1
510	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
511	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	1
512	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1
513	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CO	H	H	1
514	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H ₂ NCO	H	H	1
515	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
516	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	1
517	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	1
518	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	1
519	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	1
520	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
521	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1

522	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
523	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	1
524	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1
525	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1
526	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	1
527	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
528	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	1
529	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
530	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
531	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
532	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
533	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	H	H	1
534	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
535	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1
536	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
537	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	PhCH ₂	H	H	1
538	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
539	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph	H	H	1
540	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1
541	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CO	H	H	1
542	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H ₂ NCO	H	H	1
543	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
544	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyr	H	H	1
545	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	3-Pyr	H	H	1
546	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	4-Pyr	H	H	1
547	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyrm	H	H	1
548	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
549	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1
550	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1

551	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	cPn	H	H	1
552	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1
553	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1
554	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H(NH)C	H	H	1
555	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
556	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(NH)C	H	H	1
557	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
558	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
559	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
560	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
561	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	H	H	1
562	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
563	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1
564	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
565	H	H	HOOC-MS	H	H	PhCH ₂	H	H	1
566	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
567	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph	H	H	1
568	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1
569	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CO	H	H	1
570	H	H	HOOC-MS	H	H	H ₂ NCO	H	H	1
571	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
572	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	1
573	H	H	HOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	1
574	H	H	HOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	1
575	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	1
576	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
577	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1
578	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
579	H	H	HOOC-MS	H	H	cPn	H	H	1

580	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1
581	H	H	HOOC-MS	H	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1
582	H	H	HOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	1
583	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
584	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	1
585	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
586	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
587	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
588	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
589	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	H	H	1
590	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
591	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1
592	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
593	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	PhCH ₂	H	H	1
594	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
595	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph	H	H	1
596	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1
597	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CO	H	H	1
598	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H ₂ NCO	H	H	1
599	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
600	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyr	H	H	1
601	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	3-Pyr	H	H	1
602	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	4-Pyr	H	H	1
603	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyrm	H	H	1
604	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
605	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1
606	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
607	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	cPn	H	H	1
608	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1

609	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1
610	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H(NH)C	H	H	1
611	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
612	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(NH)C	H	H	1
613	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
614	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
615	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
616	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
617	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	H	H	1
618	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
619	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1
620	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
621	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	PhCH ₂	H	H	1
622	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
623	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph	H	H	1
624	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1
625	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CO	H	H	1
626	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H ₂ NCO	H	H	1
627	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
628	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyr	H	H	1
629	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	3-Pyr	H	H	1
630	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	4-Pyr	H	H	1
631	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyrm	H	H	1
632	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
633	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1
634	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
635	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	cPn	H	H	1
636	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1
637	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1

638	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(NH)C	H	H	1
639	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
640	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(NH)C	H	H	1
641	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
642	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
643	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
644	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
645	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	H	H	1
646	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
647	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1
648	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
649	H	H	HOOC-MS	3-F	H	PhCH ₂	H	H	1
650	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
651	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	1
652	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1
653	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CO	H	H	1
654	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H ₂ NCO	H	H	1
655	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
656	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	1
657	H	H	HOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	1
658	H	H	HOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	1
659	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	1
660	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
661	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1
662	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
663	H	H	HOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	1
664	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1
665	H	H	HOOC-MS	3-F	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1
666	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	1

667	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
668	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	1
669	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
670	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
671	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
672	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
673	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	H	H	0
674	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
675	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
676	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
677	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	PhCH ₂	H	H	0
678	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0
679	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	0
680	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0
681	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CO	H	H	0
682	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H ₂ NCO	H	H	0
683	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
684	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	0
685	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	0
686	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	0
687	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	0
688	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
689	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
690	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
691	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	0
692	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
693	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0
694	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	0
695	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0

696	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	0
697	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
698	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0
699	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0
700	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
701	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	H	H	0
702	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
703	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
704	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
705	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	PhCH ₂	H	H	0
706	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0
707	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph	H	H	0
708	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0
709	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CO	H	H	0
710	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H ₂ NCO	H	H	0
711	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
712	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyr	H	H	0
713	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	3-Pyr	H	H	0
714	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	4-Pyr	H	H	0
715	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyrm	H	H	0
716	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
717	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
718	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
719	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	cPn	H	H	0
720	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
721	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0
722	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H(NH)C	H	H	0
723	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
724	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(NH)C	H	H	0

725	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
726	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0
727	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0
728	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
729	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	H	H	0
730	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
731	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
732	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
733	H	H	HOOC-MS	H	H	PhCH ₂	H	H	0
734	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0
735	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph	H	H	0
736	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0
737	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CO	H	H	0
738	H	H	HOOC-MS	H	H	H ₂ NCO	H	H	0
739	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
740	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	0
741	H	H	HOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	0
742	H	H	HOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	0
743	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	0
744	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
745	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
746	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
747	H	H	HOOC-MS	H	H	cPn	H	H	0
748	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
759	H	H	HOOC-MS	H	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0
750	H	H	HOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	0
751	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
752	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	0
753	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0

754	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0
755	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0
756	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
757	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	H	H	0
758	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
759	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
760	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
761	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	PhCH ₂	H	H	0
762	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0
763	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph	H	H	0
764	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0
765	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CO	H	H	0
766	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H ₂ NCO	H	H	0
767	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
768	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyr	H	H	0
769	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	3-Pyr	H	H	0
770	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	4-Pyr	H	H	0
771	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyrm	H	H	0
772	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
773	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
774	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
775	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	cPn	H	H	0
716	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
777	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0
778	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H(NH)C	H	H	0
779	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
780	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(NH)C	H	H	0
781	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
782	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0

783	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0
784	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
785	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	H	H	0
786	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
787	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
788	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
789	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	PhCH ₂	H	H	0
790	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0
791	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph	H	H	0
792	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0
793	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CO	H	H	0
794	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H ₂ NCO	H	H	0
795	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
796	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyr	H	H	0
797	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	3-Pyr	H	H	0
798	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	4-Pyr	H	H	0
799	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyrm	H	H	0
800	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
801	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
802	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
803	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	cPn	H	H	0
804	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
805	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0
806	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(NH)C	H	H	0
807	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
808	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(NH)C	H	H	0
809	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
810	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0
811	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0

812	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
813	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	H	H	0
814	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
815	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
816	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
817	H	H	HOOC-MS	3-F	H	PhCH ₂	H	H	0
818	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0
819	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	0
820	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0
821	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CO	H	H	0
822	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H ₂ NCO	H	H	0
823	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
824	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	0
825	H	H	HOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	0
826	H	H	HOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	0
827	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	0
828	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
829	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
830	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
831	H	H	HOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	0
832	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
833	H	H	HOOC-MS	3-F	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0
834	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	0
835	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
836	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	0
837	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
838	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0
839	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0
840	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0

841	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	H	H	2
842	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
843	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2
844	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2
845	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	PhCH ₂	H	H	2
846	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
847	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	2
848	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
849	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CO	H	H	2
850	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H ₂ NCO	H	H	2
851	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2
852	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	2
853	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	2
854	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	2
855	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	2
856	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
857	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
858	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
859	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	2
860	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
861	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
862	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	2
863	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2
864	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	2
865	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
866	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2
867	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
868	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
869	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	H	H	2

870	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
871	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2
872	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2
873	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	PhCH ₂	H	H	2
874	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
875	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph	H	H	2
876	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
877	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CO	H	H	2
878	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H ₂ NCO	H	H	2
879	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2
880	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyr	H	H	2
881	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	3-Pyr	H	H	2
882	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	4-Pyr	H	H	2
883	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyrm	H	H	2
884	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
885	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
886	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
887	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	cPn	H	H	2
888	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
889	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
890	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H(NH)C	H	H	2
891	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2
892	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(NH)C	H	H	2
893	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
894	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2
895	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
896	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
897	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	H	H	2
898	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2

899	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2
900	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2
901	H	H	HOOC-MS	H	H	PhCH ₂	H	H	2
902	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
903	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph	H	H	2
904	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
905	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CO	H	H	2
906	H	H	HOOC-MS	H	H	H ₂ NCO	H	H	2
907	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2
908	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	2
909	H	H	HOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	2
910	H	H	HOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	2
911	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	2
912	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
913	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
914	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
915	H	H	HOOC-MS	H	H	cPn	H	H	2
916	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
917	H	H	HOOC-MS	H	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
918	H	H	HOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	2
919	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2
920	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	2
921	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
922	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2
923	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
924	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
925	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	H	H	2
926	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
927	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2

928	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2
929	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	PhCH ₂	H	H	2
930	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
931	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph	H	H	2
932	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
933	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CO	H	H	2
934	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H ₂ NCO	H	H	2
935	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2
936	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyr	H	H	2
937	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	3-Pyr	H	H	2
938	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	4-Pyr	H	H	2
939	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyrm	H	H	2
940	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
941	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
942	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
943	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	cPn	H	H	2
944	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
945	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
946	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H(NH)C	H	H	2
947	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2
948	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(NH)C	H	H	2
949	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
950	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2
951	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
952	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
953	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	H	H	2
954	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
955	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2
956	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2

957	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	PhCH ₂	H	H	2
958	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
959	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph	H	H	2
960	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
961	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CO	H	H	2
962	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H ₂ NCO	H	H	2
963	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2
964	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyr	H	H	2
965	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	3-Pyr	H	H	2
966	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	4-Pyr	H	H	2
967	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyrm	H	H	2
968	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
969	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
970	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
971	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	cPn	H	H	2
972	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
973	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
974	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(NH)C	H	H	2
975	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2
976	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(NH)C	H	H	2
977	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
978	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2
979	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
980	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
981	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	H	H	2
982	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
983	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2
984	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2
985	H	H	HOOC-MS	3-F	H	PhCH ₂	H	H	2

986	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
987	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	2
988	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
989	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CO	H	H	2
990	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H ₂ NCO	H	H	2
991	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2
992	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	2
993	H	H	HOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	2
994	H	H	HOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	2
995	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	2
996	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
997	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
998	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
999	H	H	HOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	2
1000	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
1001	H	H	HOOC-MS	3-F	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
1002	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	2
1003	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2
1004	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	2
1005	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
1006	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2
1007	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
1008	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
1009	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1010	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1011	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1012	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1013	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1014	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1

1015	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1016	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1017	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1018	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1019	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1020	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1021	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1022	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1023	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1024	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1025	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1026	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1027	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1028	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1029	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1030	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1031	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1032	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1033	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1034	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1035	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1036	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1037	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1038	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1039	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1040	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1041	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1042	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1043	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2

1044	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1045	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1046	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1047	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1048	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1049	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1050	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1051	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1052	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1053	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1054	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1055	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1056	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1057	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1058	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1059	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1060	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1061	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1062	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1063	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1064	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1065	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1066	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1067	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1068	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1069	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1070	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1071	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1072	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0

1073	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1074	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1075	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1076	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1077	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1078	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1079	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1080	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1081	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1
1082	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1
1083	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1
1084	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1
1085	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1
1086	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1
1087	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1088	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1089	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1090	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1091	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1092	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1093	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1094	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1095	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1096	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1097	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1098	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1099	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1
1100	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1
1101	H	H	HOOC-MS	H	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1

1102	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1
1103	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1
1104	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1
1105	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1106	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1107	H	H	HOOC-MS	H	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1108	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1109	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1110	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1111	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1112	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1113	H	H	HOOC-MS	H	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1114	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1115	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1116	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1117	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1118	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1119	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1120	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1121	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1122	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1123	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1124	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1125	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1126	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1127	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1128	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1129	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2
1130	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2

1131	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2
1132	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2
1133	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2
1134	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2
1135	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1136	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1137	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1138	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1139	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1140	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1141	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1142	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1143	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1144	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1145	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1146	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1147	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2
1148	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2
1149	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2
1150	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2
1151	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2
1152	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2
1153	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1
1154	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1
1155	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1
1156	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1
1157	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1
1158	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1
1159	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0

1160	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1161	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1162	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1163	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1164	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1165	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1166	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1167	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1168	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1169	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1170	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1171	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1
1172	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1
1173	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1
1174	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1
1175	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1
1176	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1
1177	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1178	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1179	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1180	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1181	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1182	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1183	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1184	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1185	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1186	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1187	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1188	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2

1189	H	H	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1190	H	H	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1191	H	H	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1192	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1193	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1194	H	H	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1195	H	F	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1196	H	F	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1197	H	F	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1198	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1199	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1200	H	F	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1201	H	H	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1202	H	H	H ₃ CSO ₂	2-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1203	H	H	H ₃ CSO ₂	2-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1204	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1205	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1206	H	H	H ₃ CSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1207	H	H	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1208	H	H	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1209	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1210	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1211	H	H	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1212	H	F	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1213	H	F	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1214	H	F	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1215	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1216	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1217	H	F	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1

1218	H	H	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1219	H	H	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1220	H	H	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1221	H	H	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1222	H	H	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1223	H	H	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1224	H	F	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1225	H	F	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1226	H	F	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1227	H	F	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1228	H	F	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1229	H	F	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1230	H	H	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1231	H	H	EtSO ₂	2-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1232	H	H	EtSO ₂	2-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1233	H	H	EtSO ₂	2-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1234	H	H	EtSO ₂	2-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1235	H	H	EtSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1236	H	H	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1237	H	H	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1238	H	H	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1239	H	H	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1240	H	H	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1241	H	F	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1242	H	F	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1243	H	F	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1244	H	F	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1245	H	F	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1246	H	F	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1

1247	H	H	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1248	H	H	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1249	H	H	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1250	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1251	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1252	H	H	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1253	H	F	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1254	H	F	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1255	H	F	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1256	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1257	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1258	H	F	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1259	H	H	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1260	H	H	H ₃ CSO ₂	2-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1261	H	H	H ₃ CSO ₂	2-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1262	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1263	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1264	H	H	H ₃ CSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1265	H	H	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1266	H	H	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1267	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1268	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1269	H	H	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1270	H	F	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1271	H	F	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1272	H	F	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1273	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1274	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1275	H	F	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1

1276	H	H	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1277	H	H	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1278	H	H	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1279	H	H	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1280	H	H	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1281	H	H	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1282	H	F	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1283	H	F	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1284	H	F	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1285	H	F	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1286	H	F	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1287	H	F	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1288	H	H	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1289	H	H	EtSO ₂	2-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1290	H	H	EtSO ₂	2-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1291	H	H	EtSO ₂	2-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1292	H	H	EtSO ₂	2-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1293	H	H	EtSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1294	H	H	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1295	H	H	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1296	H	H	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1297	H	H	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1298	H	H	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1299	H	F	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1300	H	F	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1301	H	F	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1302	H	F	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1303	H	F	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1304	H	F	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1

1305	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1306	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1307	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1308	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1309	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1310	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1311	H	F	EtOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1312	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1313	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1314	H	F	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1315	H	F	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1316	H	F	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1317	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1318	H	H	EtOOC-MS	2-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1319	H	H	EtOOC-MS	2-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1320	H	H	EtOOC-MS	2-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1321	H	H	EtOOC-MS	2-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1322	H	H	EtOOC-MS	2-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1323	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1324	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1325	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1326	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1327	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1328	H	F	EtOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1329	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1330	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1331	H	F	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1332	H	F	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1333	H	F	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1

1334	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1335	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1336	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1337	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1338	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1339	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1340	H	F	HOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1341	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1342	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1343	H	F	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1344	H	F	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1345	H	F	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1346	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1347	H	H	HOOC-MS	2-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1348	H	H	HOOC-MS	2-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1349	H	H	HOOC-MS	2-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1350	H	H	HOOC-MS	2-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1351	H	H	HOOC-MS	2-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1352	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1353	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1354	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1355	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1356	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1357	H	F	HOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1358	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1359	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1360	H	F	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1361	H	F	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1362	H	F	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1

1363	H	H	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1364	H	H	H ₃ CSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1365	H	H	H ₃ CSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1366	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1367	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1368	H	H	H ₃ CSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1369	H	H	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1370	H	H	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1371	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1372	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1373	H	H	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1374	H	H	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1375	H	H	H ₃ CSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1376	H	H	H ₃ CSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1377	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1378	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1379	H	H	H ₃ CSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1380	H	H	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1381	H	H	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1382	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1383	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1384	H	H	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1385	H	H	EtSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1386	H	H	EtSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1387	H	H	EtSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1388	H	H	EtSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1389	H	H	EtSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1390	H	H	EtSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1391	H	H	EtSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0

1392	H	H	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1393	H	H	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1394	H	H	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1395	H	H	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1396	H	H	EtSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1397	H	H	EtSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1398	H	H	EtSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1399	H	H	EtSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1400	H	H	EtSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1401	H	H	EtSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1402	H	H	EtSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1403	H	H	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1404	H	H	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1405	H	H	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1406	H	H	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1407	H	F	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1408	H	F	H ₃ CSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1409	H	F	H ₃ CSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1410	H	F	H ₃ CSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1411	H	F	H ₃ CSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1412	H	F	H ₃ CSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1413	H	F	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1414	H	F	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1415	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1416	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1417	H	F	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1418	H	F	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1419	H	F	H ₃ CSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1420	H	F	H ₃ CSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1

1421	H	F	H ₃ CSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1422	H	F	H ₃ CSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1423	H	F	H ₃ CSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1424	H	F	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1425	H	F	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1426	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1427	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1428	H	F	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1429	H	F	EtSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1430	H	F	EtSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1431	H	F	EtSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1432	H	F	EtSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1433	H	F	EtSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1434	H	F	EtSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1435	H	F	EtSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1436	H	F	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1437	H	F	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1438	H	F	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1439	H	F	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1440	H	F	EtSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1441	H	F	EtSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1442	H	F	EtSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1443	H	F	EtSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1444	H	F	EtSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1445	H	F	EtSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1446	H	F	EtSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1447	H	F	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1448	H	F	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1449	H	F	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1

1450	H	F	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1451	H	F	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1452	H	F	EtOOC-MS	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1453	H	F	EtOOC-MS	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1454	H	F	EtOOC-MS	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1455	H	F	EtOOC-MS	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1456	H	F	EtOOC-MS	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1457	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1458	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1459	H	F	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1460	H	F	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1461	H	F	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1462	H	F	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1463	H	F	EtOOC-MS	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1464	H	F	EtOOC-MS	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1465	H	F	EtOOC-MS	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1466	H	F	EtOOC-MS	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1467	H	F	EtOOC-MS	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1468	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1469	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1470	H	F	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1471	H	F	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1472	H	F	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1473	H	F	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1474	H	F	HOOC-MS	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1475	H	F	HOOC-MS	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1476	H	F	HOOC-MS	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1477	H	F	HOOC-MS	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1478	H	F	HOOC-MS	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0

1479	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1480	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1481	H	F	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1482	H	F	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1483	H	F	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1484	H	F	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1485	H	F	HOOC-MS	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1486	H	F	HOOC-MS	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1487	H	F	HOOC-MS	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1488	H	F	HOOC-MS	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1489	H	F	HOOC-MS	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1490	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1491	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1492	H	F	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1493	H	F	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1494	H	F	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1

上記例示化合物のうち、好適な化合物としては、14（実施例 27）、21（実施例 41）、22（実施例 47）、23（実施例 49）、25（実施例 53）、26（実施例 55）、53（実施例 65）、54（実施例 67）、81（実施例 59）、82（実施例 61）、85（実施例 45）、109（実施例 77）、110（実施例 79）、137（実施例 71）、138（実施例 73）、507（実施例 6）、518（実施例 28）、523（実施例 38）、525（実施例 42）、526（実施例 48）、527（実施例 50）、529（実施例 54）、530（実施例 56）、557（実施例 66）、558（実施例 68）、585（実施例 60）、586（実施例 62）、589（実施例 46）、613（実施例 78）、614（実施例 80）、641（実施例 72）、642（実施例 74）、1027（実施例 89）、1029（実施例 94）、1081（実施例 86）及び 1099（実施例 87）を挙げることができ、特に好適な化合物としては、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号14、実施例27)、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号22、実施例47)、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (1-イミノプロピル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号23、実施例49)、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号25、実施例53)、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] -3-メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号53、実施例65)、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号109、実施例77)、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号507、実施例6)、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号518、実施例28)、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロ

ロー 4 - (1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 2 3、実施例 3 8)、

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロー 4 - (インドリジン - 7 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 2 5、実施例 4 2)、

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロー 4 - (1 - ホルムイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 2 6、実施例 4 8)、

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロー 4 - [1 - (1 - イミノプロピル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 2 7、実施例 5 0)、

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロー 4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 2 9、実施例 5 4)、

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - メチルフェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 5 7、実施例 6 6)、

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 8 5、実施例 6 0)、

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 8 9、実施例 4 6)、

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号

613、実施例78)、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号641、実施例72)、

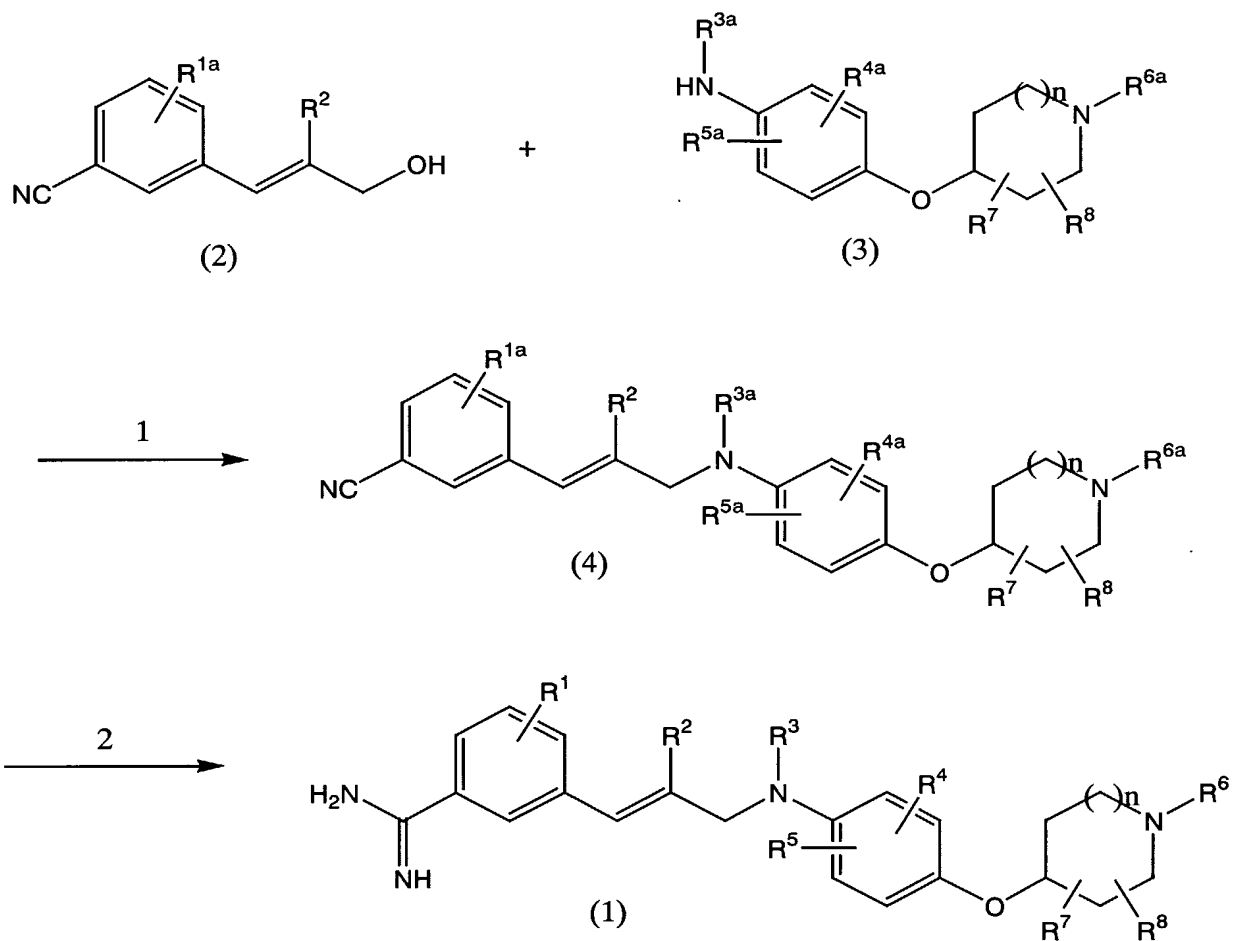
N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号1027、実施例89)、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号1029、実施例94)及び

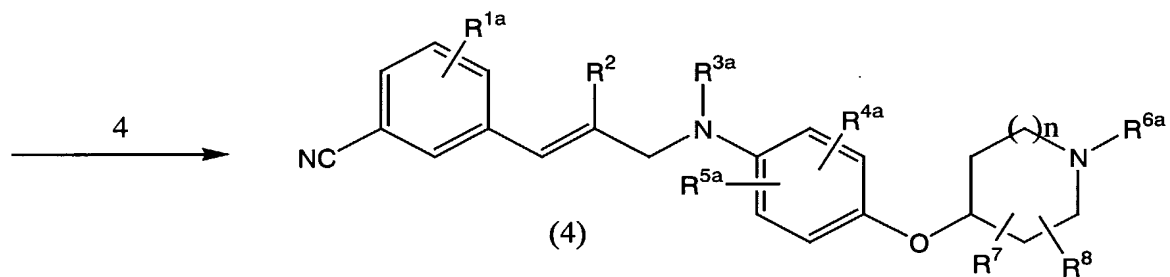
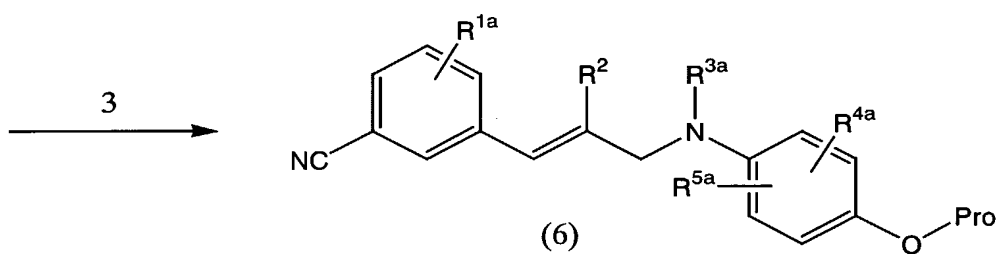
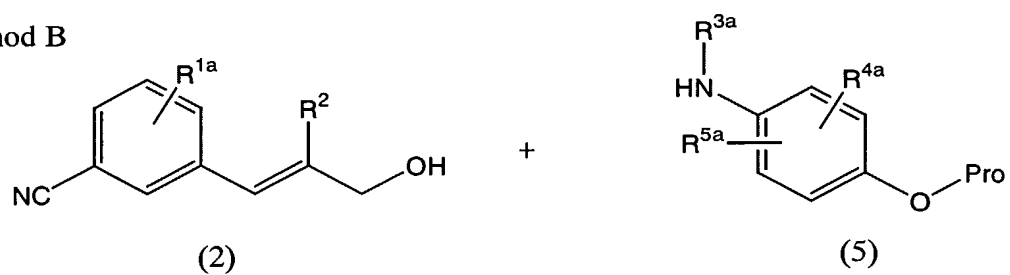
N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(N-エチルホルムイミドイル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号1099、実施例87)を挙げることができる。

本発明の化合物(1)は、例えば、以下のような方法で製造することができる。

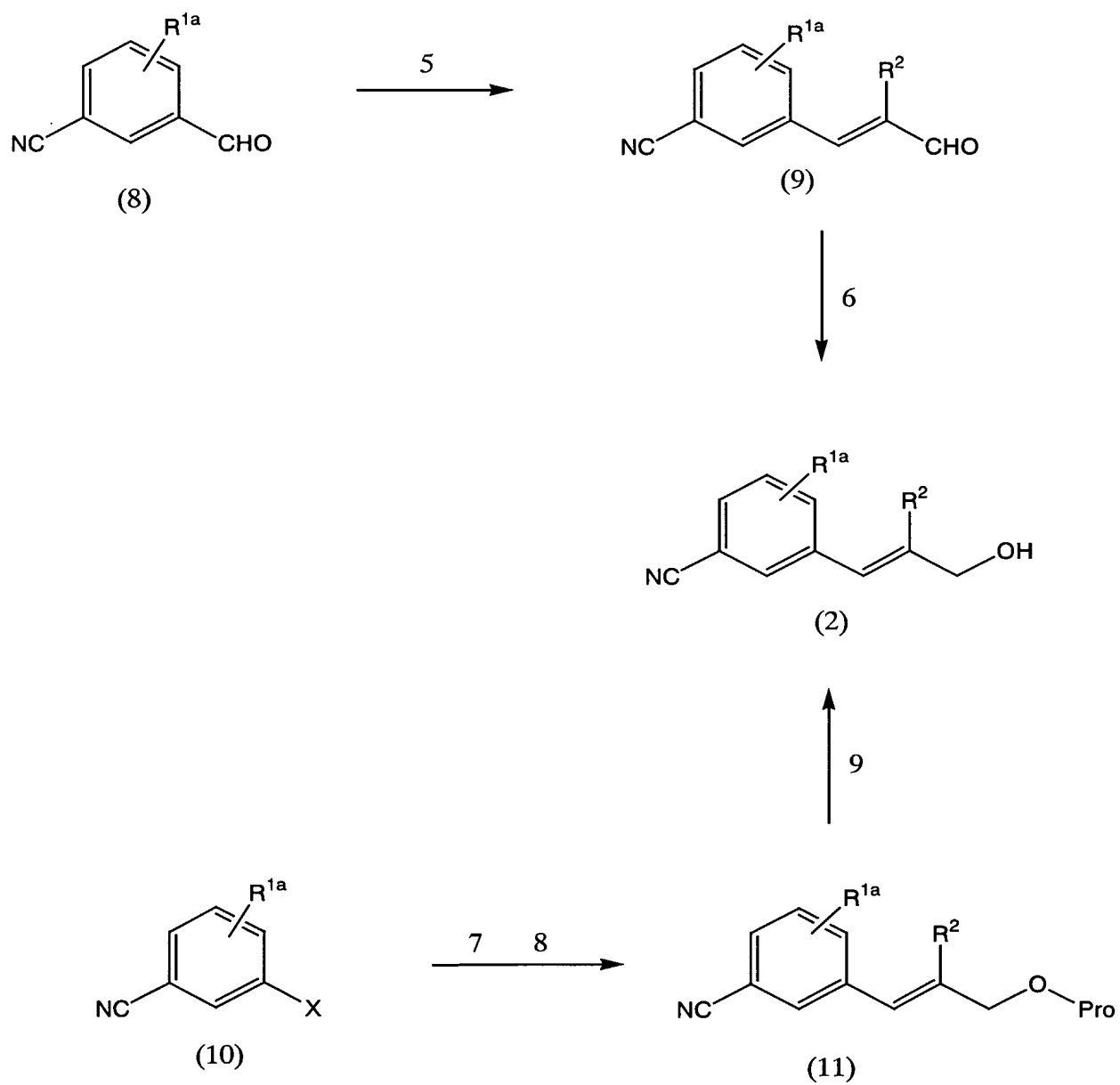
method A



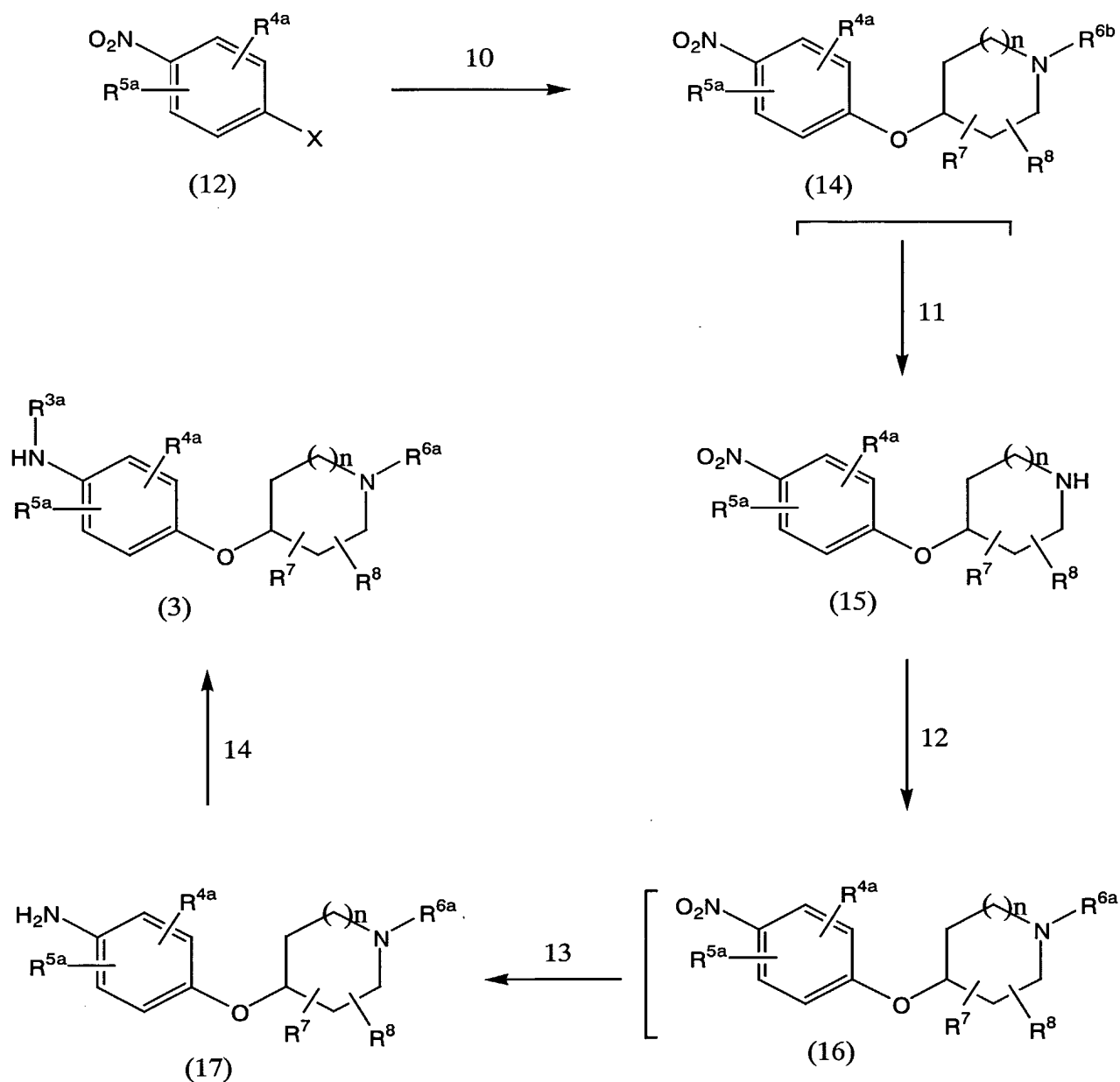
method B



method C



method D



上記工程表中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び n は、前述と同意義を示し、 R^{1a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 及び R^{6a} は、それぞれ、 R^1 又は R^1 上の置換基が保護された R^1 、 R^3 又は R^3 上の置換基が保護された R^3 、 R^4 又は R^4 上の置換基が保護された R^4 、 R^5 又は R^5 上の置換基が保護された R^5 、並びに、 R^6 又は R^6 上の置換基が保護された R^6 を示し、 R^{6b} は、 R^{6a} 又はアミノ基の保護基を示し、Proは、水酸基の保護基を示し、Xは、ハロゲン原子又は水酸基を示す。

A法は、本発明の化合物（１）を製造する方法である。

（第１工程）

本工程は、一般式（４）を有する化合物を製造する工程であり、一般式（２）を有する化合物を、不活性溶媒中、ホスフィン類及びアゾ化合物存在下、一般式（３）を有する化合物と縮合させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えばヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或はジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン）或いはエーテル類（特にジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン）である。

使用されるホスフィン類は、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリペンチルホスフィン又はトリヘキシルホスフィン等のトリ C_1 - C_6 アルキルホスフィン；トリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン等のトリ C_6 - C_{10} アリールホスフィン；或はトリルジフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリメシチルホスフィン、トリブチルフェニルホスフィン又はトリ-6-エチル-2-ナフチルホスフィン等の、 C_1 - C_4 アルキルを置換基として有してもよいトリ C_6 - C_{10} アリールホスフィンであり得、好適にはトリ C_1 - C_6 アルキルホスフィン類（特にトリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン又はトリブチルホスフィン、）又はトリ C_6 - C_{10} アリールホスフィン（特にトリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はト

リナフチルホスフィン) であり、更に好適には、トリブチルホスフィン又はトリフェニルホスフィンである。

使用されるアゾ化合物は、例えば、アゾジカルボニルジピペリジン或いはアゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジプロピル又はアゾジカルボン酸ジブチルのようなアゾジカルボン酸ジ-C₁-C₄アルキルであり得、好適には、アゾジカルボニルジピペリジン、アゾジカルボン酸ジメチル又はアゾジカルボン酸ジエチルである。

反応温度は原料化合物、試薬等によって変化するが、通常-50℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至60℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、通常5分乃至24時間であり、好適には10分乃至6時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、不溶物が存在する場合にはそれをろ去し、溶媒を留去することにより、或いは、反応終了後、溶媒を留去し、得られる残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出した後、抽出液を水洗し、有機層を無水硫酸マグネシウム等で乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(第2工程)

本工程は、一般式(1)を有する化合物を製造する工程であり、

- (a) シアノ基をアミノ基へと変換させる反応、
所望により、
- (b) 保護されたアミノ基の保護基を除去する反応、

- (c) アミノ基に所望の置換基を導入する反応、
- (d) エステルの加水分解反応、
- (e) 保護された水酸基の保護基を除去する反応

を、適宜順序を変えて、組み合わせることにより達成される。

必須の反応 (a) である「シアノ基をアミノ基へと変換させる反応」は、一般にこの分野の技術に於て周知の方法に従い、

- (1) 原料化合物を、不活性溶媒中又は溶媒不存在下（好適には不活性溶媒中）、酸存在下、アルコール類と反応させ、中間体として生じるイミノエーテル化合物をアンモノリシスさせるか、又は、
- (2) 原料化合物を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下、ヒドロキシルアミンと反応させ、中間体として生じるアミドオキシム化合物を加水素分解することにより達成される。

反応 (a) (1) は2段階からなる反応である。先ず、第1段階は、酸の存在下、ニトリル基をアルコールと反応させ、イミノエーテル化合物を得る反応である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；或は上記有機溶媒の混合溶媒で

あり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にベンゼン）又はハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタンであり、特に好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）である。

また、本反応は、溶媒も兼ねて、過剰のアルコール類中（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノール等であり得、好適には、メタノール又はエタノールである。）で行うことができ、また、通常、支障がないかぎりアルコール中で反応が行われる。

使用される酸は、例えば、塩化水素、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸又は燐酸等の鉱酸；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸のようなスルホン酸；或は、三弗化ホウ素、塩化アルミニウム、塩化鉄（I I I）、塩化亜鉛、塩化水銀（I I）等のルイス酸であり得、好適には鉱酸又はルイス酸であり、特に好適には塩化水素である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至48時間であり、好適には1時間乃至15時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は、常法（例えば、溶媒を留去する方法）に従って反応混合物から採取されるが、特に単離・精製することなく次の反応に用いることもできる。

反応（a）（1）の第2段階は、第1段階で生成したイミノエーテル化合物を、加アンモニア分解させる反応である。この反応は、通常、不活性溶媒中、アンモニウムイオ

ンの存在下に行われる。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；水；或いはアルコール類と水の混合溶媒であり得、好適には、メタノール、エタノール、水、含水メタノール又は含水エタノールであり、特に好適には、含水メタノール又は含水エタノールである。

使用されるアンモニウムイオンのアンモニウム源としては、例えば、アンモニア水、塩化アンモニウム、炭酸アンモニウム又はそれらの混合物であり得、好適には、塩化アンモニウムである。

反応に於けるpHは、中性乃至弱塩基性であり、好適には、アンモニア水及び塩酸を用いて、pH 7乃至9である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至48時間であり、好適には1時間乃至15時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或は、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

反応（a）（2）は2段階からなる反応である。先ず、第1段階は、不活性溶媒中、所望に応じて塩基存在下、ニトリル基をヒドロキシルアミンと反応させ、アミドオキシム化合物を得る反応である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；或いは水であり得、好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）である。

使用されるヒドロキシルアミンの供給源としては、ヒドロキシルアミンの水溶液、有機溶媒の溶液又は酸との塩を挙げることができる。

使用される塩基は、ヒドロキシルアミンの酸との塩を使用する場合に、それを中和し得るものであれば特に限定はないが（また、ヒドロキシルアミンの溶液を直接用いる場合は、必ずしも必要としない。）、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属酢酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金

属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、4-(*N*, *N*-ジメチルアミノ)ピリジン、*N*, *N*-ジメチルアニリン、*N*, *N*-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類(特に炭酸ナトリウム)又はアルカリ金属アルコキシド類(特にカリウム *t*-ブトキシド)である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0℃乃至150℃であり、好適には50℃乃至100℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、1時間乃至24時間であり、好適には5時間乃至12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法(例えば、溶媒を留去する方法)に従って反応混合物から採取されるが、特に単離・精製することなく、次反応に用いることもできる。

反応(a)(2)の第2段階は、第1段階で生成したアミドオキシム化合物を加水素分解する反応である。

通常、加水素分解に先立ち、水酸基を脱離性の基で修飾するが、簡便にアセチル基が常用される。アセチル化は、通常、酢酸中、無水酢酸を用いて行われるが、必要に応じて溶媒中で行うこともできる。

アセチル化に使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するもの

であれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；或いは、アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）又はエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

アセチル化の反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0℃乃至150℃であり、好適には10℃乃至50℃である。

アセチル化の反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、1時間乃至24時間であり、好適には5時間乃至12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法（例えば、反応終了後、溶媒を留去する方法）に従って反応混合物から採取されるが、特に単離・生成することなく次の反応に用いることもできる。

アミドオキシム化合物の加水素分解（水酸基をアセチル化した場合は、脱アセトキシ化）は、通常、反応溶媒を変えず、引き続いて行われる。また、所望により、一度、溶媒を留去し、得られる残渣を再度、不活性溶媒に溶解させ行うこともできる。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭

化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のようなカルボン酸類；水；或いは、上記溶媒の混合溶媒であり得、好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、酢酸、或いはそれらの混合溶媒である。

加水素分解に於て使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム黒、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ロジウム-酸化アルミニウム、パラジウム-硫酸バリウム、酸化白金又は白金黒であり得、好適には、パラジウム-炭素である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至80℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、1時間乃至24時間であり、好適には5時間乃至12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒をろ去した後、溶媒を留去するか、或は、反応終了後、触媒をろ去した後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシ

ウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

所望の反応（b）である「保護されたアミノ基の保護基を除去する反応」は、一般に有機合成化学の技術において周知の方法に従い、以下の様に実施される。

アミノ基の保護基が、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、2-ブromo-*t*-ブトキシカルボニル基、2, 2-ジブromo-*t*-ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、(1-フェニル)ベンジルオキシカルボニル基、9-アンスリルメチルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基又は*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で酸で処理することにより除去することができる。尚、その際に、目的化合物を塩として得ることもできる。

使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸であり得、好適には、塩酸、硫酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミ

ド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒を挙げることができるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、脂肪酸類又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、脂肪酸類（特に酢酸）、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、或は、水又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常 -10°C 乃至 150°C であり、好適には 0°C 乃至 100°C である。

反応時間は、原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常5分乃至48時間であり、好適には10分乃至15時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物をろ取するか、必要に応じ、適宜中和して、溶媒を留去し、乾燥させるか、又は、反応液を水に注いだり、必要に応じ適宜中和して、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

アミノ基の保護基がアルカノイル類、アリールカルボニル類、アルコキシカルボニル類、アルケニルオキシカルボニル類、アリールジカルボニル類、アラルキル類又はアラルキルオキシカルボニル類である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で塩基で処理することにより除去することができる。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのように

なアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；ヒドラジン、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、4-(*N*, *N*-ジメチルアミノ)ピリジン、*N*, *N*-ジメチルアニリン、*N*, *N*-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）、アルカリ金属水酸化物類（特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム）、アルカリ金属アルコキシド類（特にナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウム-*t*-ブトキシド）或は有機塩基類（特にヒドラジン又はメチルアミン）である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコー

ル類、又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、アルコール類（特にメタノール、エタノール）、又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常 -10°C 乃至 50°C であり、好適には -5°C 乃至 10°C である。

反応時間は、原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常5分間乃至20時間であり、好適には10分間乃至3時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物をろ取するか、又は必要に応じて酸で中和した後溶媒を留去し、或いは、反応液に水を注ぎ、水層のpHを調整して生じた析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

尚、アミノ基の保護基が t -ブトキシカルボニル基の場合には、特に不活性溶媒中で、シリル化合物又はルイス酸と処理することによっても除去することもできる。

使用されるシリル化合物としては、例えば、トリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルイオダイド又はトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートを挙げることができ、使用されるルイス酸としては、例えば塩化アルミニウム等を挙げることができる。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲ

ン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；或いは、アセトニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン又はクロロホルム）或いはニトリル類（特にアセトニトリル）である。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常 -20°C 乃至 100°C であり、好適には 0°C 乃至 50°C である。

反応時間は、原料化合物、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常10分乃至10時間であり、好適には30分乃至3時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

尚、アミノ基の保護基がアリルオキシカルボニル基の場合は、特に、アラルキル基等の場合の接触還元反応による除去方法と同様に除去することができる。即ちパラジウム、及びトリフェニルホスフィン又はニッケルテトラカルボニルを使用して除去することができる。

アミノ基の保護基が、アラルキル基又は $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ アラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中で、還元剤と接触（好適には、触媒存在下に接触還元）させることにより除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法を挙げることができる。

接触還元による保護基の除去反応の場合に於て、使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類；メタノール、エタノール又は2-プロパノールのようなアルコール類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、脂肪酸類（特に蟻酸又は酢酸）或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ロジウム-酸化アルミニウム又はパラジウム-硫酸バリウムを挙げることができるが、好適には、パラジウム-炭素又はラネーニッケルである。

圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれ、好適には1気圧である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常0℃乃至100℃であり、好適には10℃乃至50℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化するが、通常15分乃至24時間であり、好適には30分乃至12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、触媒をろ去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶

媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

酸化による除去において使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、アセトンのようなケトン類；ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、ケトン類（特にアセトン）、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、ニトリル類（特にアセトニトリル）、アミド類（特にヘキサメチルホスホロトリアミド）、スルホキシド類（特にジメチルスルホキシド）或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される酸化剤は、例えば、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレート（CAN）又は2，3-ジクロロ-5，6-ジシアノ-p-ベンゾキノン（DDQ）であり得、好適には、CAN又はDDQである。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常0℃乃至150℃であり、好適には10℃乃至50℃である。

反応時間は、化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常15分乃至24時間であり、好適には30分乃至12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、酸化剤をろ去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物

をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

所望の反応（c）である「アミノ基に所望の置換基を導入する反応」は、原料化合物を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下（好適には、塩基存在下）、試薬 R^6-Xa （ Xa は、ハロゲン原子（特に弗素原子又は塩素原子）、アルコキシ基（特にメトキシ基又はエトキシ基）を反応させることにより達成される。

反応（c）で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、アルコール類（特にエタノール）である。

反応（c）で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム

又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類(炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム)或いは有機塩基類(特にトリエチルアミン)である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常1時間乃至48時間であり、好適には5時間乃至15時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或は、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

所望の反応(d)である「エステルの加水分解反応」は、一般に有機合成化学の技術において周知の方法に従い、原料化合物を、不活性溶媒中又は溶媒不存在下、酸又は塩基存在下、加水分解することにより達成されるが、酸による加水分解がより好ましい。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、

ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類及び水の混合溶媒であり得、好適には含水メタノール又は含水エタノールである。

使用される酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸又はリン酸等の鉱酸；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸のようなスルホン酸；或は、フマル酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、蔞酸又はマレイン酸等のカルボン酸塩であり得、好適には鉱酸（特に塩酸）である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；或は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類であり得、好適には水酸化ナトリウムである。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、酸を用いた反応では、通常、0℃乃至150℃（好適には50℃乃至100℃）であり、塩基を用いた反応では、通常、-10℃乃至50℃（好適には-5℃乃至10℃）である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、酸を用いた反応では、通常、通常30分間乃至48時間（好適には3時間乃至10時間）であり、塩基を用いた反応では、通常5分間乃至10時間（好適には10分間乃至3時間）である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或いは、反応終了後、酸（例えば塩酸）を用いて反応液を酸性とし、析出する目的化合物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによ

って目的化合物が得られる。尚、反応終了後、水性溶媒中、炭酸ガスを通じるか或いは炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムを加えることにより、目的化合物の炭酸塩を得ることもできる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製することができる。

所望の反応（e）である「保護された水酸基の保護基を除去する反応」は、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス、第3版、T. W. グリーン・アンド・P. G. M. ワッツ、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インク [Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts; John Wiley & Sons, Inc.] に記載される方法に従い行うことができる。

水酸基の保護基が、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、テトラヒドロピラン-2-イル基、3-ブromotetrahydro-pyran-2-イル基、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル基、テトラヒドロチオピラン-2-イル基、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イル基、テトラヒドロフラン-2-イル基、テトラヒドロチオフラン-2-イル基、メトキシメチル基、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、ブトキシメチル基、t-ブトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基、ビス(2-クロロエトキシ)メチル基、1-エトキシエチル基、1-(イソプロポキシ)エチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、2-ブromo-t-ブトキシカルボニル基、2, 2-ジブromo-t-ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、(1-フェニル)ベンジルオキシカルボニル基、9-アンスリルメチルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基又はp-ニトロベンジルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で酸で処理することにより除去することができる。

使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸の

ような酸であり得、好適には、塩酸、硫酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、エステル類（特に酢酸エチル）、脂肪酸類（特に酢酸）或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常-10℃乃至150℃であり、好適には0℃乃至60℃である。

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常5分乃至20時間であり、好適には10分乃至12時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液を適宜中和し、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出した後、目的化合物を含

む有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

水酸基の保護基がアルカノイル類、カルボキシ化アルカノイル類、ハロゲノアルカノイル類、アルコキシアルカノイル類、不飽和アルカノイル類、アリールカルボニル類、ハロゲノアリールカルボニル類、アルキル化アリールカルボニル類、カルボキシ化アリールカルボニル類、ニトロ化アリールカルボニル類、アルコキシカルボニル化アリールカルボニル類又はアリール化アリールカルボニル類である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で塩基で処理することにより除去することができる。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；ヒドラジン、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、4-(*N*, *N*-ジメチルアミノ)ピリジン、*N*, *N*-ジメチルアニリン、*N*, *N*-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類(特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム)、アルカリ金属水酸化物類(特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム)、アルカリ金属アルコキシド類(特にナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウム-*t*-ブトキシド)或は有機塩基類(特にヒドラジン又はメチルアミン)である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、アルコール類（特にメタノール、エタノール）、又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常-10℃乃至150℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常50分間乃至20時間であり、好適には10分間乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去し、反応液に水を注いだ後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

水酸基の保護基が、アラルキル基又はアラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中で、還元剤と接触（好適には、触媒存在下に接触還元）させることにより除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

接触還元による保護基の除去反応の場合において、使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類；メタノール、エタノール又は2-プロパノールのようなアルコール類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、脂肪酸類（特に蟻酸又は酢酸）、又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ロジウム-酸化アルミニウム又はパラジウム-硫酸バリウムであり得、好適には、パラジウム-炭素又はラネーニッケルである。

圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれ、好適には1気圧である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常0℃乃至100℃であり、好適には10℃乃至50℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化するが、通常15分乃至10時間であり、好適には30分乃至3時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、触媒をろ去した後溶媒を留去し、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

酸化による除去において使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、アセトンのようなケトン類；ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、ケトン類（特にアセトン）、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、ニトリル類（特にアセトニトリル）、アミド類（特にヘキサメチルホスホロトリアミド）、スルホキシド類（特にジメチルスルホキシド）又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される酸化剤は、例えば、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレート（CAN）又は2，3－ジクロロ－5，6－ジシアノ－p－ベンゾキノン（DDQ）であり得、好適には、CAN又はDDQである。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常0℃乃至150℃であり、好適には10℃乃至50℃である。

反応時間は化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常15分乃至24時間であり、好適には30分乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、酸化剤をろ去した後溶媒を留去し、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

水酸基の保護基が、シリル類である場合には、通常、不活性溶媒中で、弗素アニオンを生成する化合物と反応させさせることにより除去する方法が好適である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或は、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適にはエーテル類（好適にはテトラヒドロフラン）である。

使用される弗素アニオンを生成する化合物は、例えば、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸-ピリジン又は弗化カリウムであり得、好適には弗化テトラブチルアンモニウムである。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-50℃乃至100℃であり、好適には-10℃乃至50℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常5分間乃至12時間であり、好適には10分間乃至1時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

B法は、一般式（4）を有する化合物の製造方法である。

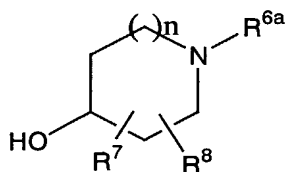
（第3工程）

本工程は、一般式（6）を有する化合物を製造する工程であり、一般式（2）を有する化合物を、不活性溶媒中、ホスフィン類及びアゾ化合物存在下、一般式（5）を有する化合物と縮合させることにより達成される。

なお、本工程は、第1工程と同様にして行うことができる。

（第4工程）

本工程は、（a）化合物（6）の水酸基の保護基を除去する工程、及び、（b）（a）工程で得られる化合物と、一般式（7）



(7)

〔式中、 R^{6a} 、 R^7 、 R^8 及び n は前述と同意義を示す。〕で表される化合物とを縮合して一般式（４）を有する化合物を製造する方法である。

前者（a）は、第２工程（e）と同様に、後者（b）は、第１工程と同様にして行うことができる。

C法は、一般式（２）を有する化合物を製造する方法である。

（第５工程）

本工程は、一般式（９）で示される化合物を製造する工程であり、式 $(Ph)_3PCR^2CHO$ 〔式中、 Ph はフェニル基を示し、 R^2 は前述と同意義を示す。〕を有する化合物を、不活性溶媒中、一般式（８）を有する化合物と反応させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；或いは、アセトニトリル、プロピオニトリル又はブチロニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にベンゼン又はトルエン）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常 $0^{\circ}C$ 乃至 $150^{\circ}C$ であり、好適には $30^{\circ}C$ 乃至 $100^{\circ}C$ である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

(第6工程)

本工程は、化合物(2)を製造する工程であり、化合物(9)を、不活性溶媒中、還元剤存在下、還元することにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或いは、上記溶媒の混合溶媒であり得、還元剤が水素化アルミニウム類又はジボランの場合には、脂肪族炭化水素類（特にヘキサン又はシクロヘキサン）、芳香族炭化水素類（特にベンゼン、トルエン又はキシレン）或はエーテル類（特にジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン）であり、還元剤が水素化硼素ナトリウムの場合にはアルコール類（特にメタノール又はエタノール）又はハロゲン化炭化水素類及びアルコール類の混合溶媒（特にジクロロメタン及びエタノールの混合溶媒）である。

使用される還元剤は、水素化リチウムアルミニウム若しくは水素化ジイソブチルアル

ミニウム等のような水素化アルミニウム化合物、水素化硼素ナトリウム又はジボラン等であり得、好適には水素化硼素ナトリウムである。尚、還元剤として水素化硼素ナトリウムを用いる場合、塩化セリウムを触媒として用いることができる。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常 -78°C 乃至 100°C であり、好適には 0°C 乃至 50°C である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至12時間であり、好適には30分間乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去し、得られる残渣に水を加えた後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

（第7及び8工程）

本工程は、一般式（11）を有する化合物を製造する工程であり、
式 $\text{HCCCH}_2\text{O-Pro}$ （式中、Pro は前述と同意義を示す。）を有する化合物を、

（第7） 不活性溶媒中又は溶媒不存在下（好適には、溶媒不存在下）、カテコールボランと反応させた後、

（第8） 得られた中間体化合物を、不活性溶媒中、パラジウム触媒及び塩基存在下、一般式（10）を有する化合物と反応させることにより達成される。

第7工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのよう

な芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或いは、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適には、脂肪族炭化水素類（特に、ヘキサン又は石油エーテル）又は芳香族炭化水素類（特にトルエン）である。

第7工程の反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には30℃乃至80℃である。

第7工程の反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。尚、特に精製することなく第8工程に用いることもできる。

第8工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にトルエン）である。

第8工程で使用されるパラジウム触媒は、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）錯体、塩化パラジウムビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）錯体又は酢酸パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）等のパラジウムホスフィン錯体；或いは、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムクロロホルム錯体、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、酢酸パラジウム又はパイアリルパラジウムクロリド2量体であり得、好適には、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）錯体又は塩化パラジウムビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）錯体であり、更に好適にはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムである。

第8工程で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-（N，N-ジメチルアミノ）ピリジン、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン、1，5-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナ-5-エン、1，4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン（DABCO）又は1，8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデク-7-エン（DBU）のような有機アミン類であり得、好適には、アルカリ金属アルコキシド類（特にナトリウムエトキシド）である。

第8工程の反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0℃乃至150℃であり、好適には50℃乃至120℃である。

本工程の反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至5時間である。

反応終了後、第8工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

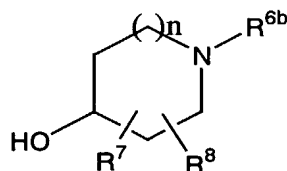
（第9工程）

第9工程は、化合物（2）を製造する工程であり、化合物（11）の水酸基の保護基を除去することにより達成され、第2工程の反応（e）と同様の条件下で行うことができる。

（第10工程）

第10工程は、一般式（14）を有する化合物を製造する工程であり、一般式（12）を有する化合物に於いて、Xが脱離基を示す場合、

（a） 一般式（13）で示される化合物



(13)

〔式中、 R^{6b} 、 R^7 、 R^8 及び n は前述と同意義を示す。〕を、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物（12）と反応させるか、

又は、化合物（12）に於いて、Xが水酸基を示す場合、

（b） 前述の一般式（13）を、不活性溶媒中で、ホスフィン類とアゾ化合物の存在下、化合物（12）と脱水縮合させることにより達成される。

なお、本工程は、第1工程と同様にして行なうことができる。

(a) 法:

本工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適にはアミド類（特に、N, N-ジメチルホルムアミド又はN, N-ジメチルアセトアミド）である。

本工程で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属酢酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類；メチルリチウム、エチルリチウム又はブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；或いは、リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムジシクロヘキシルアミドのようなりチウムアルキルアミド

類であり得、好適にはアルカリ金属水素化物類（特に水素化リチウム若しくは水素化ナトリウム）、金属アルコキシド類（特にナトリウムメトキシド）又はアルキルリチウム類（特にブチルリチウム）である。

本工程の反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常 -10°C 乃至 10°C であり、好適には -5°C 乃至 50°C である。

本工程の反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常5分間乃至24時間であり、好適には10分間乃至12時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加えた後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

（第11工程）

本工程は、一般式（15）を有する化合物を製造する方法であり、 R^{6b} が一般式（17）中の R^{6a} と異なる置換基である場合に行われる工程である。

アミノ基の保護基の脱保護は、前述した第2工程（b）に準じて行うことができる。

なお、本工程は、 R^{6b} が一般式（17）中の R^{6a} と同じ置換基である場合には省略される。

（第12工程）

本工程は、一般式（16）を有する化合物を製造する方法であり、一般式（15）を有する化合物に、

（1） 不活性溶媒中、試薬 $R^6\text{-Xa}$ （Xa は、ハロゲン原子（特に塩素又は臭素原

子)、アルコキシ基(特にメトキシ又はエトキシ基)を、塩基の存在下、反応させるか、

(2) 不活性溶媒中、試薬 R^6-Xa (Xa は、ハロゲン原子(特に塩素又は臭素原子)、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基)を、パラジウム触媒、ホスフィン類及び塩基の存在下、反応させるか、

又は、

(3) 不活性溶媒中、炭素数1乃至6個の鎖状ケトン又は、炭素数3乃至8個の環状ケトンを、酢酸及びシアン化3水素化ホウ素ナトリウム又は水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム存在下、反応させる、

の、いずれかの方法により行われる。

なお、本工程は、第11工程を省略した場合は、省略される。

反応(1)は、前述した第2工程(c)に準じて行うことができる。

反応(2)で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、芳香族炭化水素類(特にトルエン)である。

使用されるパラジウム触媒は、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化パラジウムビス(トリフェニルホスフィン)錯体、塩化パラジウムビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)錯体又は酢酸パラジウムビス(トリフェニルホスフィン)等のパラジウムホスフィン錯体；或いは、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパ

ラジウム、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、酢酸パラジウム又はパイアリアルパラジウムクロリド 2 量体であり得、好適には酢酸パラジウム又は、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムである。

使用されるホスフィン類は、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリ *t*-ブチルホスフィン、トリペンチルホスフィン又はトリヘキシルホスフィン等のトリ C₁-C₆ アルキルホスフィン；トリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン等のトリ C₆-C₁₀ アリールホスフィン；トリルジフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリメシチルホスフィン、トリブチルフェニルホスフィン又はトリ-6-エチル-2-ナフチルホスフィン等の、C₁-C₄ アルキルを置換基として有してもよいトリ C₆-C₁₀ アリールホスフィン；或は 2-（ジ *t*-ブチルホスフィノ）ビフェニル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル又は、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2'-（N、N-ジメチルアミノ）ビフェニル等であり得、好適にはトリ *t*-ブチルホスフィン、2-（ジ *t*-ブチルホスフィノ）ビフェニル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル又は、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2'-（N、N-ジメチルアミノ）ビフェニルである。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム *t*-ブトキシド、カリウム *t*-ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-（N、N-ジメチルアミノ）ピリジン、N、N-ジメチルアニリン、N、N-ジエチルアニリン、1，5-ジアザビシクロ〔4．3．0〕ノナ-5-エン、1，4-ジアザビシクロ〔2．2．2〕オクタン（DABCO）又は1，8-ジアザビシクロ〔5．4．0〕ウンデカ-7-エン（DBU）のような有機アミン類であり得、好適には、アルカリ金属アルコキシド類

(特にナトリウム *t*-ブトキシド) である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常 0℃乃至 150℃であり、好適には 50℃乃至 100℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常 30 分間乃至 24 時間であり、好適には 1 時間乃至 5 時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

反応 (3) で使用される炭素数 1 乃至 6 個の鎖状ケトンとしては、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、プロパン-1-オン、プロパン-2-オン (アセトン)、ブタン-2-オン、ペンタン-2-オン、ヘキサン-2-オン等が挙げられ、好適には、アセトンであり、炭素数 3 乃至 8 個の環状ケトンとしては、シクロプロパノン、シクロブタノン、シクロペンタノン、シクロヘキサノン、シクロヘプタノン、シクロオクタノン、が挙げられ、好適にはシクロペンタノンである。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール

類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はN－メチル－2－ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、アルコール類（メタノール又はエタノール）或いはそれらの混合溶媒（特にジクロロメタン及びメタノールの混合溶媒）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－10℃乃至150℃であり、好適には0℃乃至100℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

また、本工程は、第11工程を省略した場合は、省略される。

（第13工程）

本工程は、化合物（17）を製造する工程であり、化合物（14）又は化合物（16）を、

（1） 不活性溶媒中、1気圧乃至5気圧の水素雰囲気下（好適には1気圧）、接触還元触媒を用いて還元するか、或いは、

（2） 金属粉存在下、酢酸中で攪拌する等により、通常、有機化学的に既知なニトロ基のアミノ基への還元法を適用することにより達成される。

接触還元にて使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或いは、それらの混合溶媒であり得、好適にはアルコール類（特にメタノール）又はエーテル類及びアルコール類の混合溶媒（特にテトラヒドロフラン及びメタノール又はエタノールの混合溶媒）である。

使用される接触還元触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム黒、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ロジウム-酸化アルミニウム、パラジウム-硫酸バリウム、酸化白金又は白金黒であり得、好適には、パラジウム-炭素である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至6時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒をろ去した後、ろ液を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

また、金属粉を用いた還元に於て使用される溶媒は、酢酸、塩酸水、水、アルコール又は水に溶解する有機溶媒との混合物であり得、好適には酢酸である。

使用される金属粉は、例えば、亜鉛粉、錫粉又は鉄粉であり得、好適には亜鉛粉又は錫粉である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常 -10°C 乃至 100°C であり、好適には 0°C 乃至 50°C である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至3時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、不溶物をろ去した後、ろ液を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

(第14工程)

本工程は、一般式(3)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(17)を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下(好適には塩基存在下)、一般式 $\text{R}^{3a}\text{-Xa}$ (式中、 R^{3a} は前述と同意義を示し、 Xa は脱離基を示す)を有する化合物と反応させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、

ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（ジエチルエーテル若しくはテトラヒドロフラン）又はアミド類（特にN，N-ジメチルホルムアミド）である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N，N-ジメチルアミノ)ピリジン、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン、1，5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1，4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABCO）又は1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）、アルカリ金属重炭酸塩類（特に炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム）或いはアルカリ金属水素化物類（特に水素化リチウム又は水素化ナトリウム）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

本発明の原料化合物（5）、（7）、（8）及び（12）等は、公知であるか又は公知の方法に従って容易に製造される。{例えば、バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ、第8巻、第277頁（1998年）[Bioorg. Med. Chem. Lett., **8**, 277 (1998)]、テトラヘドロン・レターズ、第37巻、第6439頁（1996年）[Tetrahedron Letters, **37**, 6439 (1996)]等}。

[発明を実施するための最良の態様]

以下に、実施例及び製剤例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲は、これらに限定されるものではない。

尚、NMRスペクトルは、内部標準にテトラメチルシランを用い、 δ 値をppmで示し、結合定数はJ値(Hz)で示した(0.5Hz単位に近似した)。カップリング・パターンは、

d	:	ダブレット
dd	:	ダブルダブレット
ddd	:	ダブルダブルダブレット
dt	:	ダブルトリプレット
t	:	トリプレット
q	:	カルテット
m	:	マルチプレット
s	:	シングレット

bs : 幅広、または形の崩れたシングレット様に観測されたシグナルと略した。

実施例 1

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 1)

参考例 7 で得られた N-[3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (938 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (189 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.35 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 22% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 841 mg (収率 77%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.08 (2H, m), 2.14-2.26 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.62 及び 4.87 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, t, J=9.0), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675, 1352, 1156.

実施例 2

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロ

ロー 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2
塩酸塩 (例示化合物番号 5 0 5)

実施例 1 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (4 3 5 m g) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 6 . 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 3 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1 . 0 0 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 2 4 3 m g (収率 5 9 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.94 及び 2.03 (計 2H, 各 m), 2.19 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.61 及び 4.87 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.0$), 7.73 (1H, d, $J=8.0$), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1732, 1676, 1348, 1155.

実施例 3

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロ
ロ - 4 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エ
チル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 2)

参考例 1 3 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1 2 4 0 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (2 4 3 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 4 1 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液

を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：22%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物807mg（収率56%）を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.26 (3H, t, J=7.0), 1.92-2.08 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.99 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.36 及び 3.50 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.64 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1155.

実施例 4

N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-（1-エチルピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸 2 塩酸塩（例示化合物番号506）

実施例 3 で得られた N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-（1-エチルピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩（400mg）を 3N 塩酸（20ml）に溶解し、60℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸（1.00ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物324mg（収率85%）を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.5), 1.98 (2H, m), 2.18 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.00-3.50 (4H, m), 4.15 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.29 (1H, d, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.62 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72

(1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1676, 1348, 1154.

実施例 5

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 3)

参考例 17 で得られた N- [3-クロロ-4- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1171mg) をジクロロメタン (30ml) 及びエタノール (15ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (224mg を水 10ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.42ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 904mg (収率 67%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.28 (6H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.18-2.36 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.22-3.52 (3H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.66 及び 4.95 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1156.

実施例 6

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル

酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 0 7)

実施例 5 で得られた N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (615 mg) を 3 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：17%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1.00 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 433 mg (収率 74%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.22 (6H, d, J=6.5), 1.97 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.90-3.40 (5H, m), 3.99 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.46 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.65 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹) : 1677, 1344, 1151.

実施例 7

N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 4)

参考例 21 で得られた N- [4- (1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1177 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (219 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.41 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶

媒：27%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物742mg（収率55%）を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.32 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.90-2.08 (2H, m), 2.15-2.28 (2H, m), 2.95-3.10 (4H, m), 3.35-3.58 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.63 及び 4.88 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1156.

実施例 8

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸
2塩酸塩（例示化合物番号508）

実施例7で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩（600mg）を3N 塩酸（20ml）に溶解し、60℃で4.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸（1.00ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物450mg（収率78%）を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 0.90 (3H, t, J=7.5), 1.31 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.13 (2H, m), 2.87 (2H, m), 2.90-3.20 (4H, m), 4.03 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.45 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.64 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1676, 1347, 1153.

実施例 9

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号5)

参考例25で得られたN-[4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1531mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(233mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.40ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:30%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物931mg(収率53%)を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, $J=7.0$), 1.94-2.05 (2H, m), 2.16-2.28 (2H, m), 3.01 (2H, m), 3.24-3.44 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.0$), 4.31 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.46 (2H, d, $J=6.0$), 4.59 及び 4.88 (計 1H, 各 m), 6.42 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.57 (1H, d, $J=16.0$), 7.27 (1H, d, $J=9.0$), 7.31 (1H, d, $J=9.0$), 7.38 (1H, m), 7.43-7.51 (3H, m), 7.52-7.59 (2H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J=8.0$), 7.72 (1H, d, $J=8.0$), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1155.

実施例 10

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸

2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 0 9)

実施例 9 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (731 mg) を 3 N 塩酸 (30 ml) に溶解し、60℃で 6.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1.00 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 547 mg (収率 87%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.20-3.50 (2H, m), 4.20-4.38 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.61 及び 4.83 (計 1H, 各 m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40-7.50 (3H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.55-7.65 (3H, m), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹) : 1732, 1675, 1349, 1154.

実施例 11

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 6)

参考例 29 で得られた N- [3-クロロ-4- (1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1013 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (174 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.33 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキ

サン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：30%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物788mg（収率68%）を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.12 (2H, m), 2.19-2.32 (2H, m), 3.02-3.18 (4H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 3.49 及び 3.62 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 及び 4.91 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22-7.38 (6H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1156.

実施例 12

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩（例示化合物番号510）

実施例 11 で得られた N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩（588mg）を 3N 塩酸（30ml）に溶解し、60℃で6.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸（1.00ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物405mg（収率72%）を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 2.02 (2H, m), 2.18-2.28 (2H, m), 3.07 (4H, m), 3.20-3.50 (4H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22-7.39 (6H, m), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0),

7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675, 1349, 1154.

実施例 13

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号7)

参考例33で得られたN- [3-クロロ-4- (1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1440mg) をジクロロメタン (18ml) 及びエタノール (18ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (30ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (233mgを水10mlに溶解) 及び28%アンモニア水 (0.49ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：60%アセトニトリル/水) で精製することにより、無定形固体924mgを得た。この固体254mgをエタノール (6ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.31ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物278mg (収率61%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.93-2.14 (2H, m), 2.16-2.37 (2H, m), 3.17-3.94 (4H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, $J=6.0$), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.59 (1H, d, $J=16.0$), 7.21 (1H, m), 7.28-7.64 (4H, m), 7.34 (1H, d, $J=9.0$), 7.42 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.61 (1H, d, $J=2.5$), 7.69 (1H, d, $J=8.0$), 7.74 (1H, d, $J=8.0$), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1156.

実施例 14

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ

ロー 4 - (1 - フェニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸
2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 1 1)

実施例 1 3 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - フェニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (6 7 6 mg) を 3 N 塩酸 (9 ml) 及びジオキサン (3 ml) の混合溶媒に溶解し、8 0 °C で 6 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 4 0 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1 0 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 3 8 5 mg (収率 5 3 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.88-2.08 (2H, m), 2.10-2.32 (2H, m), 3.04-3.91 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.82 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.11 (1H, m), 7.26-7.49 (4H, m), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1349, 1155.

実施例 1 5

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロ
ロ - 4 - (1 - メトキシカルボニルメチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ス
ルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 8)

参考例 3 7 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - (1 - メトキシカルボニルメチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1 7 0 0 mg) をジクロロメタン (3 0 ml) 及びエタノール (1 5 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (2 2 7 mg を水 1 0 ml に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 4 2 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩

化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：35%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物950mg (収率48%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.84-2.32 (4H, m), 2.90-3.68 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.30 (2H, m), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.63 及び 4.84 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1742, 1675, 1353, 1156.

実施例 16

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-カルボキシメチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 512)

実施例 15 で得られた N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (810mg) を 3N 塩酸 (30ml) に溶解し、60℃で15時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物581mg (収率76%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.91-2.07 (2H, m), 2.14-2.28 (2H, m), 3.00-3.90 (4H, m), 4.16 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 及び 4.84 (計 1H, 各 m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.72 (2H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1676, 1348, 1155.

実施例 17

N-[4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩 (例示化合物番号9)

参考例39で得られたN-[4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(733mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(175mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.22ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 35%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物488mg(収率64%)を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.55 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.01 (3H, s), 3.28-3.44 (2H, m), 3.56-3.72 (2H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, $J=6.0$), 4.75 (1H, m), 6.43 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.29 (1H, d, $J=9.0$), 7.38 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.57 (1H, d, $J=2.5$), 7.67 (1H, d, $J=8.0$), 7.73 (1H, d, $J=8.0$), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1677, 1354, 1157.

実施例 18

N-[4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸

塩酸塩 (例示化合物番号 5 1 3)

実施例 1 7 で得られた N- [4- (1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N- [3- (3-アミジノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩 (3 5 2 m g) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 6 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：2 5 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (0 . 5 0 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1 0 9 m g (収率 3 2 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.54 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.83 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.00 (3H, s), 3.30-3.70 (4H, m), 3.83 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.71 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.53 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.48 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52 (1H, t, J=8.0), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=2.5), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1682, 1345, 1152.

実施例 1 9

N- [3- (3-アミジノフェニル)-2- (E)-プロペニル]-N- [4- (1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 0)

参考例 4 3 で得られた N- [4- (1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N- [3- (3-シアノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1 0 1 5 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (1 9 4 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 3 6 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：3 0 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N

塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 737 mg (収率 66%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.46-1.58 (2H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 3.15-3.24 (2H, m), 3.49-3.60 (2H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, $J=6.0$), 4.68 (1H, m), 6.43 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.28 (1H, d, $J=9.0$), 7.38 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.57 (1H, d, $J=2.5$), 7.68 (1H, d, $J=8.0$), 7.73 (1H, d, $J=8.0$), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1352, 1156.

実施例 20

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸 塩酸塩 (例示化合物番号 514)

実施例 19 で得られた N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩 (600 mg) を 3 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水及びジオキサン (1 滴) に懸濁し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 466 mg (収率 81%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.48-1.58 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.14-3.24 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, $J=6.0$), 4.67 (1H, m), 6.43 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.27 (1H, d, $J=9.0$), 7.38 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.57 (1H, d, $J=2.5$), 7.67 (1H, d, $J=8.0$), 7.73 (1H, d, $J=8.0$), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1676, 1348, 1155.

実施例 2 1

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 1)

参考例 4 7 で得られた N- [3-クロロ-4- (1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (8 3 5 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (1 5 0 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0. 1 9 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 4 0 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 6 8 5 m g (収率 7 5 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.82 (2H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.12-3.22 (2H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s);
IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1677, 1346, 1156.

実施例 2 2

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 塩酸塩 (例示化合物番号 5 1 5)

実施例 2 1 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)

フェニル] スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩 (502 mg) を 3 N 塩酸 (20 ml) 及びジオキサン (5 ml) の混合溶媒に溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25～50%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 346 mg (収率 72%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.72-1.82 (2H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.12-3.20 (2H, m), 3.23-3.40 (2H, m), 4.04 (2H, s), 4.48 (2H, d, $J=6.0$), 4.68 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.56 (1H, d, $J=16.0$), 7.26 (1H, d, $J=9.0$), 7.44 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.63 (1H, d, $J=2.5$), 7.67 (1H, d, $J=8.0$), 7.72 (1H, d, $J=8.0$), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1679, 1344, 1155.

実施例 23

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号12)

参考例51で得られたN-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (1095 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (197 mg を水 10 ml に溶解) 及び28%アンモニア水 (0.37 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：50%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 533 mg (収率 42%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.72-1.84 (2H, m), 2.01-2.13 (2H, m), 3.68-3.79 (2H, m), 3.88-3.99 (2H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.0$), 4.43 (2H, s), 4.48 (2H, d, $J=6.0$), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.59 (1H, d, $J=16.0$), 6.92 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J=9.0$), 7.32-7.44 (1H, m), 7.41 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.59 (1H, d, $J=2.5$), 7.70 (1H, d, $J=8.0$), 7.74 (1H, d, $J=8.0$), 7.90 (1H, s), 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J=4.5$) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1353, 1155.

実施例 2 4

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 1 6)

実施例 2 3 で得られた N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (5 3 3 mg) を 3 N 塩酸 (3 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 6 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 3 0 ~ 5 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 4 2 7 mg (収率 8 4 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.71-1.82 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 3.63-3.75 (2H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.84 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 6.89 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J=9.0$), 7.30-7.40 (1H, m), 7.41 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.59 (1H, d, $J=2.5$), 7.68 (1H, d, $J=8.0$), 7.73 (1H, d, $J=8.0$), 7.88 (1H, s), 7.93 (1H, m), 8.02 (1H, $J=6.0$) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1349, 1155.

実施例 2 5

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1 3)

参考例 5 5 で得られた N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (490 mg) をジクロロメタン (15 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (9 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (79 mg を水 3 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.17 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 40% アセトニトリル/水) で精製することにより、無定形固体 306 mg を得た。この固体 44 mg をエタノール (4 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.05 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 47 mg (収率 58%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.69-1.82 (2H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.66 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.43 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, dd, J=9.0, 5.0), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.15 (1H, d, J=5.0), 8.48 (1H, d, J=2.5);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675, 1352, 1155.

実施例 2 6

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 1 7)

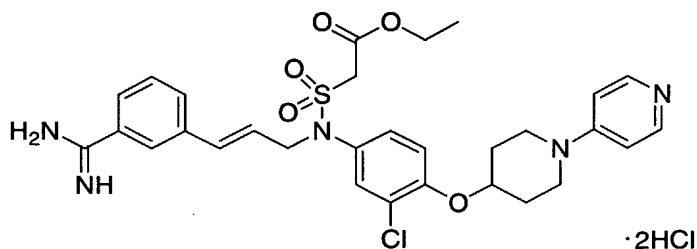
実施例 25 で得られた N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル (247 mg) を 3 N 塩酸 (12 ml) に溶解し、60℃で4時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：27% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (10 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 427 mg (収率 84%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.69-1.81 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, dd, J=9.0, 5.5), 7.89 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 8.15 (1H, d, J=5.5), 8.48 (1H, d, J=2.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1675, 1348, 1154.

実施例 27

N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 14)



参考例 59 で得られた N- [3-クロロ-4- [1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロ

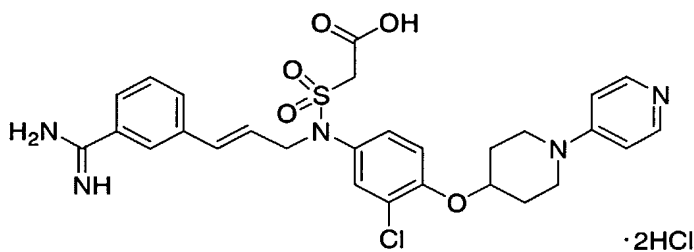
ペニル] スルファモイル酢酸エチル (637mg) をジクロロメタン (30ml) 及びエタノール (15ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で5.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (115mgを水10mlに溶解) 及び28%アンモニア水 (0.21ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 27%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物456mg (収率62%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.72-1.82 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.71 (2H, m), 3.86 (2H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, $J=6.0$), 4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.59 (1H, d, $J=16.0$), 7.23 (2H, $J=7.5$), 7.34 (1H, d, $J=9.0$), 7.41 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.59 (1H, d, $J=2.5$), 7.68 (1H, d, $J=8.0$), 7.74 (1H, d, $J=8.0$), 7.88 (1H, s), 8.24 (2H, d, $J=7.5$);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1352, 1155.

実施例28

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号518)



実施例27で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]

ル] -N- [3-クロロ-4- [1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (315mg) を3N 塩酸 (20ml) に溶解し、60℃で8時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (0.50ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 286mg (収率95%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.70-1.80 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.85 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.22 (2H, d, $J=7.5$), 7.33 (1H, d, $J=9.0$), 7.42 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.59 (1H, d, $J=2.5$), 7.69 (1H, d, $J=8.0$), 7.73 (1H, d, $J=8.0$), 7.89 (1H, s), 8.24 (2H, d, $J=7.5$);

IR (KBr, cm^{-1}): 1731, 1675, 1347, 1154.

実施例 29

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号15)

参考例63で得られたN- [3-クロロ-4- [1- (2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1590mg) をジクロロメタン (30ml) 及びエタノール (15ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (285mgを水10mlに溶解) 及び28%アンモニア水 (0.53ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 27%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に

付すことにより、標記化合物 1 2 8 0 m g (収率 7 0 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.58-1.68 (2H, m), 1.89-1.99 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.04 (2H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.80 (1H, m), 6.43 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.59 (1H, d, $J=16.0$), 6.63 (1H, t, $J=4.5$), 7.31 (1H, d, $J=9.0$), 7.39 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.57 (1H, d, $J=2.5$), 7.67 (1H, d, $J=8.0$), 7.74 (1H, d, $J=8.0$), 7.86 (1H, s), 8.36 (2H, d, $J=4.5$);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1740, 1676, 1348, 1151.

実施例 3 0

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (2 - ピリミジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 1 9)

実施例 2 9 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (2 - ピリミジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (8 0 0 m g) を 3 N 塩酸 (4 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 9 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 3 5 ~ 5 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 6 7 3 m g (収率 8 8 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.60-1.70 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.81 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 6.68 (1H, t, $J=5.0$), 7.31 (1H, d, $J=9.0$), 7.40 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.58 (1H, d, $J=2.5$), 7.69 (1H, d, $J=8.0$), 7.73 (1H, d, $J=8.0$), 7.89 (1H, s), 8.40 (2H, $J=5.0$);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675, 1345, 1154.

実施例 3 1

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3 塩酸塩 (例示化合物番号 1 6)

参考例 6 7 で得られた N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (9 4 5 mg) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6. 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (1 6 6 mg を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0. 3 1 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 5 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 3 2 8 m g (収率 2 9 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.09 (2H, m), 2.18-2.31 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.33 及び 3.46 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.42-4.52 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.62 及び 4.89 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.36-8.48 (1H, m), 8.79 (1H, d, J=4.5), 8.96 (1H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1736, 1674, 1350, 1154.

実施例 3 2

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 3 塩酸塩 (例示化合物番号 5 2 0)

実施例 3 1 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニ

ル] -N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3塩酸塩 (175mg) を3N 塩酸 (10ml) に溶解し、60℃で8時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15~20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物74mg (収率44%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.97-2.12 (2H, m), 2.17-2.34 (2H, m), 3.00-3.17 (2H, m), 3.33 及び 3.46 (計 2H, 各 m), 4.27 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.48-4.56 (2H, m), 4.62 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.36-7.45 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.83-7.93 (2H, m), 8.60 (1H, m), 8.86 (1H, d, J=5.0), 9.06 (1H, m);

IR (KBr, cm⁻¹): 1731, 1675, 1347, 1155.

実施例 33

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (4-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3塩酸塩 (例示化合物番号17)

参考例72で得られたN- [3-クロロ-4- [1- (4-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (971mg) をジクロロメタン (30ml) 及びエタノール (15ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (171mg を水10ml に溶解) 及び28%アンモニア水 (0.32ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 10~35%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無

定形固体を 1 N 塩酸水溶液に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 580 mg (収率 49%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.98-2.16 (2H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.32 及び 3.44 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.44-4.56 (2H, m), 4.62 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 8.00 (2H, m), 8.82 (2H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675, 1351, 1155.

実施例 3 4

N-〔3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-[1-(4-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 3塩酸塩 (例示化合物番号 521)

実施例 3 3 で得られた N-〔3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-[1-(4-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 3塩酸塩 (440 mg) を 3 N 塩酸 (10 ml) に溶解し、60℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 10~20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸水溶液に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 155 mg (収率 37%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.97-2.16 (2H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.32 及び 3.44 (計 2H, 各 m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.56 (2H, m), 4.61 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, s), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.18 (2H, m), 8.91 (2H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1675, 1347, 1154.

実施例 3 5

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- [2- (2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3 塩酸塩 (例示化合物番号 1 8)

参考例 7 7 で得られた N- [3-クロロ-4- [1- [2- (2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1 7 2 7 mg) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6. 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (2 9 6 mg を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0. 7 2 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2 5 ~ 3 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 9 4 4 mg (収率 4 5 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.00-2.12 (2H, m), 2.21-2.33 (2H, m), 3.10-3.70 (4H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.82 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.67-7.75 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.80 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.26 (1H, m), 8.73 (1H, d, J=5.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1736, 1674, 1350, 1154.

実施例 3 6

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ

ロー 4 - [1 - [2 - (2 - ピリジル) エチル] ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニ
ル] スルファモイル酢酸 3 塩酸塩 (例示化合物番号 5 2 2)

実施例 3 5 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニ
ル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - [2 - (2 - ピリジル) エチル] ピペリジン - 4
- イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3 塩酸塩 (4 0 0 m g) を 3 N
塩酸 (2 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 4 . 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した
後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 1 7 %
アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減
圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 2 0
1 m g (収率 5 2 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 2.00-2.12 (2H, m), 2.20-2.32 (2H, m),
3.20-3.60 (4H, m), 3.39-3.48 (2H, m), 3.50-3.59 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d,
J=6.0), 4.81 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d,
J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.50-7.58 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58-
7.66 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89
(1H, s), 8.07 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=4.5);

IR (KBr, cm⁻¹) : 1730, 1675, 1347, 1154.

実施例 3 7

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロ
ロ - 4 - (1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイ
ル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1 9)

参考例 8 1 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - (1 - シクロペンチルピペリジン - 4
- イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペ
ニル] スルファモイル酢酸エチル (1 . 3 0 g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエ
タノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして
室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に
溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0 . 2 4 g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモ

ニア水（0.45 ml）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸に溶解し、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物1.20 g（収率80%）を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.47-1.60 (2H, m), 1.64-1.76 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 1.94-2.12 (4H, m), 2.16-2.36 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.32-3.55 (3H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.68 及び 4.92 (計 1H, 各 m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68-7.76 (2H, m), 7.92 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1674, 1354, 1156.

実施例 38

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩（例示化合物番号523）

実施例37で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩（790 mg）を3 N 塩酸（20 ml）に溶解し、60℃で4.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物522 mg（収率69%）を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.48-1.63 (2H, m), 1.63-1.76 (2H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 1.93-2.10 (4H, m), 2.15-2.35 (2H, m), 2.91-3.13 (2H, m), 3.20-3.59 (3H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.66 及び 4.91 (計 1H, 各 m),

6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.61 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1676, 1348, 1155.

実施例 39

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (1, 2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 20)

参考例 89 で得られた N- [3-クロロ-4- (1, 2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1100 mg) をジクロロメタン (20 ml) 及びエタノール (20 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (25 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (240 mg を水 5 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.54 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 25% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.40 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 420 mg (収率 33%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.33 (3H, d, J=6.5), 1.70-1.85 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.75 (3H, s), 3.05-3.15 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675.

実施例 40

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1,2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 524)

実施例 39 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1,2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (260 mg) を 3N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 220 mg (収率 89%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.33 (3H, d, J=6.5), 1.70-1.80 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.76 (3H, s), 3.05-3.15 (1H, m), 3.20-3.35 (1H, m), 3.45-3.60 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.64 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676.

実施例 41

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(インドリジン-7-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 21)

参考例 95 で得られた N-[3-クロロ-4-(インドリジン-7-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (600 mg) をジクロロメタン (20 ml) 及びエタノール (20 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (25 ml) に溶解し、塩化アン

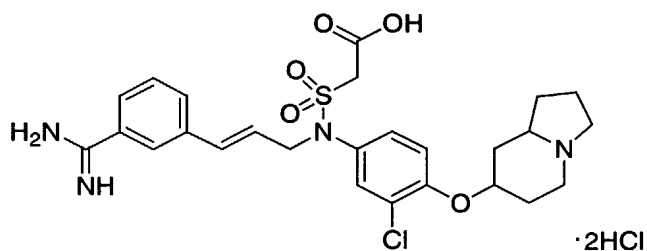
モニウム水溶液（130mgを水5mlに溶解）及び28%アンモニア水（0.29ml）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（5ml）に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液（0.20ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物140mg（収率20%）を黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.60-2.35 (8H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.98 (1H, m), 6.43 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.30-7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.55-7.65 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.0$), 7.73 (1H, d, $J=8.0$), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675.

実施例42

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(インドリジン-7-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩
(例示化合物番号525)



実施例41で得られたN-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(インドリジン-7-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩（130mg）を3N 塩酸（15ml）に溶解し、60℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル／水）で精製した。得

られた無定形固体を1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物110mg（収率88%）を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.60-2.35 (8H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.15-3.50 (3H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.99 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.30-7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.55-7.65 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.0$), 7.73 (1H, d, $J=8.0$), 7.89 (1H, s); IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1675.

実施例 4 3

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩（例示化合物番号57）

参考例99で得られたN-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル（570mg）をジクロロメタン（20ml）及びエタノール（20ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（20ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（140mgを水5mlに溶解）及び28%アンモニア水（0.31ml）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC

（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：17.5%アセトニトリル/水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（10ml）に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液（0.22ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物150mg（収率22%）を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.85-2.05 (2H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 2.73 (3H, s), 3.00-3.15 (2H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.0$), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, $J=6.0$), 4.50-4.60 及び 4.70-4.80 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.55 (1H, d, $J=16.0$), 7.00-7.10 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.68 (1H, d, $J=8.0$), 7.71 (1H,

d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674.

実施例 4 4

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 6 1)

実施例 4 3 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (250 mg) を 3 N 塩酸 (30 ml) に溶解し、60℃で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：10% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 160 mg (収率 58%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.80-1.95 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 2.70-2.80 (3H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.53 及び 4.74 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.02 (1H, d, J=9.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) 1733, 1676.

実施例 4 5

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 8 5)

参考例 104 で得られた N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチル

ルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1 2 9 8 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6. 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (2 4 6 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0. 3 2 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 5 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1 1 1 5 m g (収率 7 4 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, $J=7.0$), 1.91 及び 2.06 (計 2H, 各 m), 2.17-2.27 (2H, m), 2.73 (3H, m), 2.87 及び 3.50 (計 2H, 各 m), 3.37 及び 3.44 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.45 (2H, m), 4.50 (2H, d, $J=6.0$), 4.74 及び 5.00 (計 1H, 各 m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.39 及び 7.45 (計 1H, 各 d, $J=10.0$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.65-7.74 (4H, m), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1676, 1353, 1155.

実施例 4 6

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 8 9)

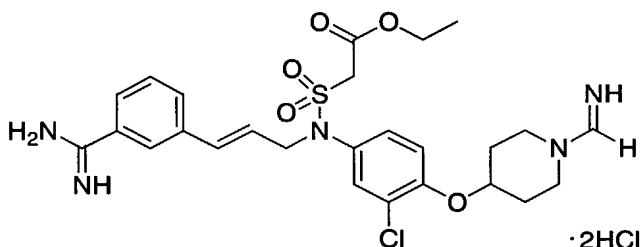
実施例 4 5 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (8 0 3 m g) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) に溶解し、6 0 $^{\circ}\text{C}$ で 8 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 7 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 6 0 7 m g (収率 7 9 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ ppm : 1.93 及び 2.17 (計 2H, 各 m), 2.28 及び 2.39 (計 2H, 各 m), 2.90 (3H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.47 及び 3.60 (計 2H, 各 m), 4.12 (2H, s), 4.55 (2H, d, $J=6.5$), 5.00 (1H, m), 6.43 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.57 (1H, d, $J=16.0$), 7.30 及び 7.36 (計 1H, 各 m), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.65 (1H, d, $J=8.0$) 7.71 (1H, d, $J=8.0$) 7.72-7.80 (2H, m), 7.80 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1350, 1154.

実施例 4 7

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 2 2)



(a) N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

参考例 7 0 で得られた N- [4- (1- t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1 2 0 0 mg) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (2 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (2 0 8 mg を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0. 4 0 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack

ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をメタノール（20ml）に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液（0.50ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物662mg（収率56%）を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.88 (2H, m), 2.10 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.78 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, d, J=9.5), 7.41 (1H, dd, J=9.5, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1737, 1675.

(b) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

実施例47(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩（0.79g）をエタノール（25ml）に溶解し、室温でエチルホルムイミデート塩酸塩（0.29g）及びトリエチルアミン（0.72ml）を加えた後、同温で16時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液（10ml）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（10ml）に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液（2ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.50g（収率61%）を無色無定形固体として得た。

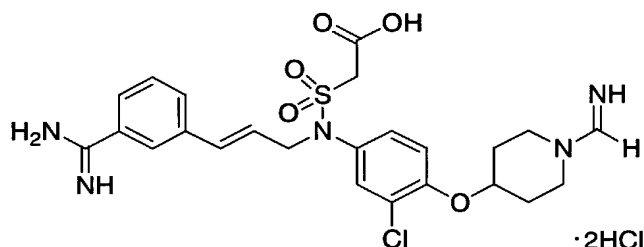
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.87 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 3.57-3.68 (2H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t,

J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.69-7.75 (2H, m), 7.90 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J=15.0, 7.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1702, 1675, 1351, 1155.

実施例 4 8

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - ホルムイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 2 6)



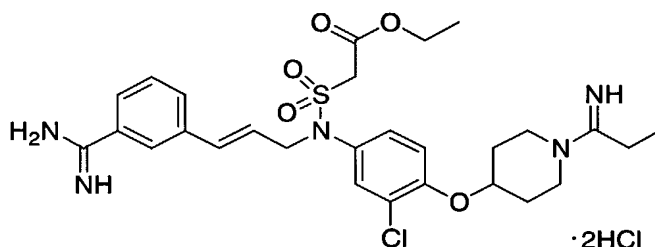
実施例 4 7 (b) で得られた N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - ホルムイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0 . 3 5 g) を 3 N 塩酸 (1 5 m l) に溶解し、6 0 °C で 4 . 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 1 5 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (3 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0 . 1 7 g (収率 5 2 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.73-1.87 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.57-3.79 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.79-4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J=15.0, 7.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1703, 1675, 1347, 1154.

実施例 4 9

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(1-イミノプロピル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 2 3)



実施例 4 7 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.77 g) をエタノール (25 ml) に溶解し、室温で、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ、第 9 8 巻、第 5 6 7 頁 (1976 年) [*J. Amer. Chem. Soc.*, 98, 567 (1976)] に記載の方法に従いプロピオニトリルより合成されたエチルプロピオンイミデート 塩酸塩 (0.54 g) 及びトリエチルアミン (0.88 ml) を加えた後、同温で 22 時間放置した。反応の進行が遅いため、エチルプロピオンイミデート 塩酸塩 (0.18 g) 及びトリエチルアミン (0.35 ml) を加え、室温でさらに 4.5 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (10 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.57 g (収率 67%) を無色無定形固体として得た。

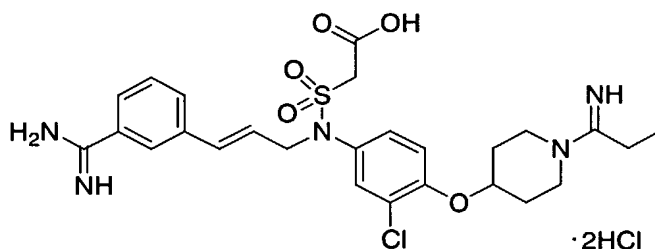
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7.5), 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.74-1.83 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.61 (2H, q, J=7.5), 3.58-3.77 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.89 (1H, m), 6.45 (1H,

dt, $J=15.5, 5.5$), 6.58 (1H, d, $J=15.5$), 7.33 (1H, d, $J=9.0$), 7.41 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.59 (1H, d, $J=2.5$), 7.69-7.74 (2H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1671, 1619, 1352, 1157.

実施例 50

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(1-イミノプロピル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 527)



実施例 49 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(1-イミノプロピル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.42 g) を 3 N 塩酸 (15 ml) に溶解し、60℃で6.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 18% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (3 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.37 g (収率 93%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.15 (3H, t, $J=7.5$), 1.71-1.87 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.63 (2H, q, $J=7.5$), 3.59-3.81 (4H, m), 4.30 (2H, s), 4.48 (2H, d, $J=5.5$), 4.81-4.88 (1H, m), 6.46 (1H, dt, $J=16.0, 5.5$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.34 (1H, d, $J=9.0$), 7.43 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.60 (1H, d, $J=2.5$), 7.70-7.76 (2H, m), 7.94 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1734, 1671, 1620, 1349, 1156.

実施例 5 1

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (1-イミノフェニルメチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 2 4)

実施例 4 7 (a) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.69 g) をエタノール (20 ml) に溶解し、室温で、エチルベンズイミデート 塩酸塩 (0.63 g) 及びトリエチルアミン (0.94 ml) を加え、60℃で2.5時間攪拌した後、室温で16.5時間放置した。さらに60℃で11.5時間攪拌した後、室温で60.5時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液 (5 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC

(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.36 g (収率 45%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.81 (1H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 2.17-2.24 (1H, m), 3.30-3.51 (2H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (1H, d, J=6.0), 4.83-4.88 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.53-7.73 (9H, m), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1671, 1605, 1353, 1156.

実施例 5 2

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- [1-イミノフェニルメチルピペリジン-4-イルオキシ] -3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 5 2 8)

実施例 5 1 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル]

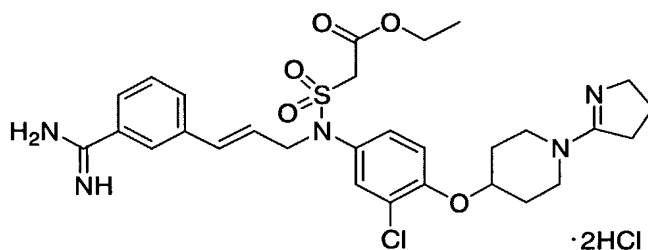
ル] -N-[4-(1-イミノフェニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.25 g) を 3 N 塩酸 (12 ml) に溶解し、60℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (3 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.21 g (収率 89%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.70-1.78 (1H, m), 1.88-2.02 (2H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 3.28-3.50 (2H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.45 (2H, d, $J=5.0$), 4.82-4.89 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 5.0$), 6.56 (1H, d, $J=16.0$), 7.32 (1H, d, $J=9.0$), 7.40 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.51-7.71 (9H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1673, 1605, 1349, 1155.

実施例 53

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 25)



実施例 47 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.75 g) をエタノール (25 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロセス・インターナシ

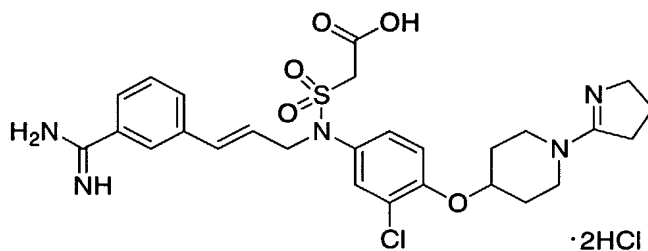
ヨナル、第24巻、第147頁(1992年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール(0.25g)及びトリエチルアミン(0.69ml)を加え、同温で10時間攪拌した後、84時間放置した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液(10ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(10ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(2ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.52g(収率62%)を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.75-1.86 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, $J=8.0$), 3.50-3.91 (6H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.81-4.87 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.34 (1H, d, $J=9.0$), 7.41 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.59 (1H, d, $J=2.5$), 7.70-7.74 (2H, m), 7.91 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1672, 1352, 1156.

実施例54

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号529)



実施例53で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)

ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.36 g) を 3 N 塩酸 (15 ml) に溶解し、60℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15~18%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (3 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.32 g (収率 90%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.73-1.88 (2H, m), 2.00-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, $J=8.0$), 3.50-3.88 (6H, m), 4.30 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=5.5$), 4.81-4.88 (1H, m), 6.46 (1H, dt, $J=16.0, 5.5$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.34 (1H, d, $J=9.0$), 7.42 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.59 (1H, d, $J=2.5$), 7.71-7.76 (2H, m), 7.93 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1672, 1350, 1155.

実施例 55

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 26)

実施例 47 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.81 g) をエタノール (20 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロセス・インターナショナル、第 24 巻、第 147 頁 (1992 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従いピペリジン-2-オンより合成された 6-エトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン (0.33 g) 及びトリエチルアミン (0.74 ml) を加え、35℃で 3.5 時間攪拌した後、室温で 11 時間放置し、さらに 45℃で 24 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (5 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 23%アセトニトリ

ル／水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(5 ml)に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液(1 ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.21 g(収率23%)を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, $J=7.0$), 1.65-1.80 (6H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.66-2.72 (2H, m), 3.30-3.36 (2H, m), 3.49-3.75 (4H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=5.5$), 4.81-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 5.5$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.33 (1H, d, $J=9.0$), 7.41 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.53-7.59 (2H, m), 7.69-7.74 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1637, 1354, 1155.

実施例 5 6

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号530)

実施例 5 5 で得られた N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.28 g)を 3 N 塩酸(12 ml)に溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：18%アセトニトリル／水)で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸(3 ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.19 g(収率71%)を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.64-1.81 (6H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.67-2.72 (2H, m), 3.30-3.37 (2H, m), 3.55-3.78 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.80-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.32 (1H, d, $J=9.0$), 7.41 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.53-7.59 (2H, m), 7.67-7.74 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}): 1734, 1675, 1637, 1352, 1156.

実施例 57

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 27)

実施例 47 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.75 g) をエタノール (25 ml) に溶解し、室温で、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (0.39 g) 及びトリエチルアミン (0.85 ml) を加え、同温で 7 時間攪拌した後、15 時間放置した。反応の進行が遅いため、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (0.22 g) 及びトリエチルアミン (0.51 ml) を加え、45℃で 12 時間攪拌した後、室温で 11 時間放置し、さらに 45℃で 10 時間攪拌した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液 (5 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.30 g (収率 35%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.21 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.63 (4H, m), 1.68-1.81 (4H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 3.36-3.42 (2H, m), 3.62-3.91 (4H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52-7.59 (2H, m), 7.66-7.74 (2H, m), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1674, 1628, 1353, 1156.

実施例 58

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 531)

実施例 57 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.24 g) を 3N 塩酸 (10 ml) に溶解し、60℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：18%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸 (3 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.18 g (収率 76%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.52-1.62 (4H, m), 1.67-1.82 (4H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 3.63-3.91 (4H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.61 (2H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1675, 1628, 1351, 1156.

実施例 59

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 81)

(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

参考例 108 で得られた N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-

イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1.46 g) をジクロロメタン (50 ml) 及びエタノール (25 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を1時間通じた後、密栓をして室温で8時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (40 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.30 g を水 15 ml に溶解) 及び28% アンモニア水 (0.58 ml) を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15% アセトニトリル/水) で精製することにより、標記化合物 0.98 g (収率68%) を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.83 (2H, m), 2.10 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.19 (2H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.0$), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, $J=6.0$), 4.66 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.55 (1H, d, $J=16.0$), 7.04 (2H, d, $J=8.5$), 7.39 (2H, d, $J=8.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.69 (1H, d, $J=8.0$), 7.72 (1H, d, $J=8.0$), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1737, 1675.

(b) N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

実施例59 (a) で得られたN- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.52 g) をエタノール (5 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁 (1992年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシー-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール (0.26 g) 及びトリエチルアミン (0.60 ml) を加え、同温で29時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール

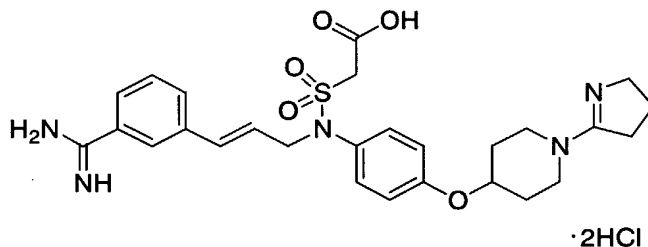
(40 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.75 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.43 g (収率 77%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.68-1.80 (2H, m), 2.00-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, $J=8.0$), 3.46-3.87 (6H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.0$), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, $J=6.0$), 4.67-4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.55 (1H, d, $J=16.0$), 7.04 (2H, d, $J=9.0$), 7.39 (2H, d, $J=9.0$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.68-7.73 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1671, 1349, 1157.

実施例 60

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 585)



実施例 59 (b) で得られた N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.38 g) を 3 N 塩酸 (10 ml) に溶解し、60℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 15% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (3 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.21 g (収率 59%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.68-1.80 (2H, m), 2.00-2.13 (4H, m), 2.96 (2H, t, $J=8.0$), 3.46-3.72 (5H, m), 3.83-3.92 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.45 (2H, d, $J=5.5$), 4.67-4.73 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 5.5$), 6.54 (1H, d, $J=16.0$), 7.04 (2H, d, $J=9.0$), 7.39 (2H, d, $J=9.0$), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.71 (2H, d, $J=8.0$), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1672, 1347, 1155.

実施例 6 1

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物 8 2)

実施例 5 9 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0 . 5 0 g) をエタノール (5 m l) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロセス・インターナショナル、第 2 4 巻、第 1 4 7 頁 (1 9 9 2 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従いピペリジン - 2 - オンより合成された 6 - エトキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン (0 . 3 1 g) 及びトリエチルアミン (0 . 6 0 m l) を加え、同温で 4 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2 5 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (2 5 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0 . 2 7 g (収率 4 7 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.65-1.78 (6H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 2.68-2.72 (2H, m), 3.29-3.36 (2H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.0$), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, $J=5.5$), 4.68-4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 5.5$), 6.55 (1H, d, $J=16.0$), 7.03 (2H, d, $J=9.0$), 7.39 (2H, d, $J=9.0$), 7.55 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.68-7.73 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1674, 1637, 1351, 1157.

実施例 6 2

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 5 8 6)

実施例 6 1 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.76 g) を 3 N 塩酸 (15 ml) に溶解し、60℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (5 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.60 g (収率 83%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.65-1.78 (6H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 2.68-2.71 (2H, m), 3.30-3.55 (4H, m), 3.70-3.87 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.45 (2H, d, $J=5.5$), 4.67-4.73 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.55 (1H, d, $J=16.0$), 7.03 (2H, d, $J=9.0$), 7.39 (2H, d, $J=9.0$), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.67-7.73 (2H, m), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1734, 1674, 1637, 1348, 1156.

実施例 6 3

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 8 3)

実施例 5 9 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.51 g) をエタノール (5 ml) に溶解し、室温で、7-メ

トキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (0.34 g) 及びトリエチルアミン (0.60 ml) を加え、同温で18時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.14 g (収率24%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.46-1.76 (8H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.86-2.89 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.57-3.70 (2H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.70-4.76 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0Hz), 7.69-7.73 (2H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1674, 1629, 1351, 1158.

実施例64

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号587)

実施例63で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.96 g) を3N 塩酸 (25 ml) に溶解し、60℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (5 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.54 g (収率59%) を無色無定形固体として得た。

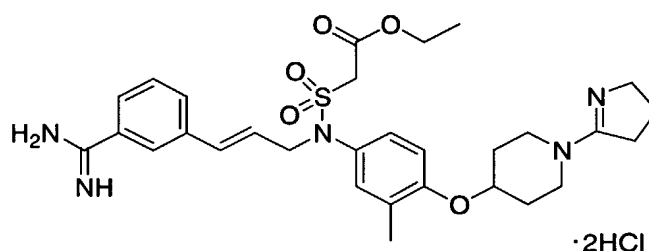
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.53-1.64 (4H, m), 1.68-1.77 (4H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.86-2.88 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.56-3.70 (2H, m),

3.78-3.97 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.69-4.75 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.40 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=7.5), 7.69-7.72 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1677, 1629, 1344, 1154.

実施例 6 5

N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] -3-メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 3)



(a) N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [3-メチル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 1 1 2 で得られた N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-メチルフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1.90 g) をジクロロメタン (40 ml) 及びエタノール (40 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (45 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.34 g を水 15 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.64 ml) を加えた後、室温で 13 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (20 ml) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1 ml) を加

えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1.36 g (収率 73%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.87 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.07 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.0$), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, $J=6.0$), 4.65 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.56 (1H, d, $J=16.0$), 7.05 (1H, d, $J=9.0$), 7.24 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.29 (1H, d, $J=2.5$), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675.

(b) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-メチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

実施例 65 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (700 mg) をエタノール (15 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロセス・インターナショナル、第 24 巻、第 147 頁 (1992 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従い 2-ピロリジノンより合成された 5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール (405 mg) 及びトリエチルアミン (0.57 ml) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 22% アセトニトリル/水) で精製することにより、無定形固体 565 mg を得た。この固体 151 mg をエタノール (4 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 157 mg (収率 66%) を無色無定形固体として得た。

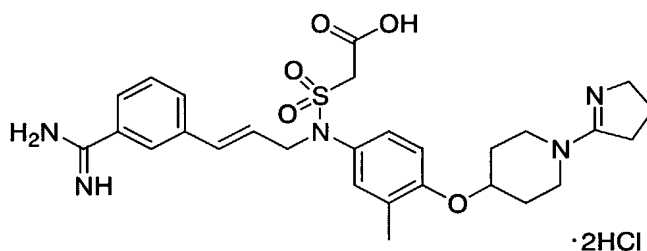
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.72-1.85 (2H, m), 1.98-2.14 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=8.0$), 3.46-3.81 (6H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.0$), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, $J=6.0$), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0$,

6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.07 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1671, 1350, 1157.

実施例 6 6

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-メチルフェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 5 5 7)



実施例 6 5 (b) で得られた N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-メチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル (409 mg) を 4 N 塩酸 (12 ml) に溶解し、70℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 17% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (10 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 266 mg (収率 60%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.72-1.86 (2H, m), 1.97-2.14 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.96 (2H, m), 3.47-3.80 (5H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.72 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1672, 1347, 1155.

実施例 6 7

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 54)

実施例 6 5 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (730 mg) をエタノール (15 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第 24 巻、第 147 頁 (1992 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従いピペリジン-2-オンより合成された 6-エトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン (482 mg) 及びトリエチルアミン (0.59 ml) を加え、同温で 2 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 28% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (6 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.39 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 331 mg (収率 36%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.64-1.70 (6H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.70 (2H, t, $J=6.0$), 3.25-3.37 (2H, m), 3.46-3.83 (4H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.0$), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, $J=6.0$), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.57 (1H, d, $J=16.0$), 7.06 (1H, d, $J=9.0$), 7.24 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.29 (1H, d, $J=2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.70 (1H, d, $J=8.0$), 7.72 (1H, d, $J=8.0$), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1637, 1351, 1157.

実施例 6 8

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 5 5 8)

実施例 6 7 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (265 mg) を 3 N 塩酸 (10 ml) に溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (8 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 236 g (収率 93%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.64-1.82 (6H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.70 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.46-3.83 (4H, m), 4.21 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1637, 1347, 1156.

実施例 6 9

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 5 5)

実施例 6 5 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (640 mg) をエタノール (12 ml) に溶解し、室温で、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (348 mg) 及びトリエチルアミン (0.26 ml) を加え、同温で2.5日間攪拌した。反応液を減圧下濃

縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.42 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 336 mg (収率 40%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.64 (4H, m), 1.68-1.82 (4H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.87 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.77-3.88 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.28 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1628, 1351, 1157.

実施例 70

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 559)

実施例 69 で得られた N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (335 mg) を 3 N 塩酸 (10 ml) に溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (10 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 258 mg (収率 80%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.53-1.65 (4H, m), 1.68-1.84 (4H, m),

1.98-2.10 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.88 (2H, m), 3.44-3.53 (2H, m), 3.62-3.93 (4H, m), 4.19 (2H, s), 4.40 (2H, d, J=6.0), 4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.26 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1676, 1628, 1348, 1156.

実施例 7 1

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1 3 7)

(a) N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 1 1 9 で得られた N- [4- (1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-カルバモイルフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (2.40 g) をジクロロメタン (20 ml) 及びエタノール (20 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を 2.5 時間通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.50 g を水 5 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (1.10 ml) を加えた後、室温で 13 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (20 ml) に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (0.90 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.60 g (収率 25%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-2.00 (2H, m),

2.05-2.20 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.38 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.24 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1736, 1671, 1658.

(b) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

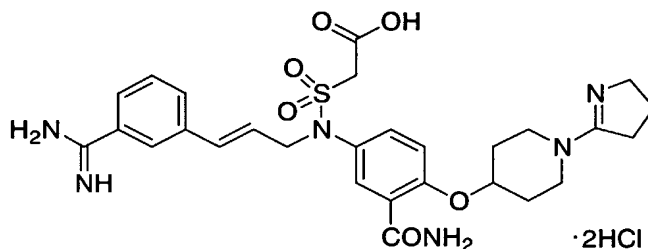
実施例 7 1 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (500 mg) をエタノール (15 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第 24 巻、第 147 頁 (1992 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従い 2-ピロリジノンより合成された 5-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール (340 mg) 及びトリエチルアミン (0.77 ml) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 420 mg (収率 67%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.61 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=2.5), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1670.

実施例 7 2

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 6 4 1)



実施例 7 1 (b) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (380 mg) を 3 N 塩酸 (12 ml) に溶解し、60℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：13%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1.2 ml) 及び水 (5 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 240 mg (収率 65%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.61 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.85 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.57 (1H, d, $J=16.0$), 7.28 (1H, d, $J=9.0$), 7.52 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.67 (1H, d, $J=8.0$), 7.72 (1H, d, $J=8.0$), 7.77 (1H, d, $J=2.5$), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1670.

実施例 7 3

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号138)

実施例71(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(500mg)をエタノール(15ml)に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁(1992年)[*Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992)]に記載の方法に従いピペリジン-2-オンより合成された6-エトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン(360mg)及びトリエチルアミン(0.77ml)を加え、同温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、6-エトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン(630mg)及びトリエチルアミン(0.77ml)を加え、同温で1日間攪拌した後、6-エトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン(320mg)及びトリエチルアミン(0.35ml)を加え、さらに同温で1日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(6ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(0.25ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物200mg(収率31%)を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.65-1.90 (6H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.78 (1H, d, J=3.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1737, 1673.

実施例74

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 642)

実施例 73 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (200 mg) を 3 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：13%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (0.9 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 137 g (収率 71%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.65-1.90 (6H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.69 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=3.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1674.

実施例 75

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 139)

実施例 71 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (400 mg) をエタノール (10 ml) に溶解し、室温で、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (280 mg) 及びト

リエチルアミン (0.31 ml) を加え、同温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (280 mg) 及びトリエチルアミン (0.31 ml) を加え、さらに40℃で12時間攪拌した後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.20 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物140 mg (収率26%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.50-1.65 (4H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.78 (1H, d, J=2.5), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1672.

実施例 76

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号643)

実施例75で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (130 mg) を3N 塩酸 (10 ml) に溶解し、60℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：12%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固

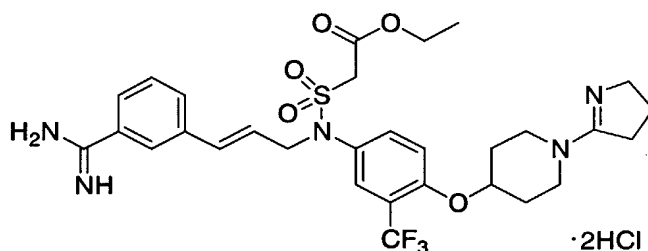
体を1 N 塩酸 (0. 2 5 m l) 及び水 (5 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 5 0 m g (収率 4 0 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.55-1.65 (4H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0$, 6.0), 6.57 (1H, d, $J=16.0$), 7.27 (1H, d, $J=9.0$), 7.51 (1H, dd, $J=9.0$, 2.5), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.68 (1H, d, $J=8.0$), 7.72 (1H, d, $J=8.0$), 7.77 (1H, d, $J=2.5$), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1674.

実施例 7 7

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1 0 9)



(a) N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 1 2 2 で得られた N- [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (2 . 0 6 g) をジクロロメタン (5 0 m l) 及びエタノール (2 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を

通じた後、密栓をして室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（45 ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（0.34 gを水15 mlに溶解）及び28%アンモニア水（0.63 ml）を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液（2.5 ml）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をメタノール（20 ml）に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液（0.5 ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物1.21 g（収率60%）を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, $J=7.0$), 1.87 (2H, m), 2.08 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.33 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.0$), 4.44 (2H, s), 4.50 (2H, d, $J=6.5$), 4.89 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.57 (1H, d, $J=16.0$), 7.39 (1H, d, $J=9.0$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.66-7.73 (4H, m), 7.85 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1676.

(b) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

実施例77(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩（800 mg）をエタノール（20 ml）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁（1992年）[*Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール（370 mg）及びトリエチルアミン（0.87 ml）を加え、同温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール（120 mg）及びトリエチルアミン（0.26 ml）を加え、さらに室温で4時間攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：26%アセト

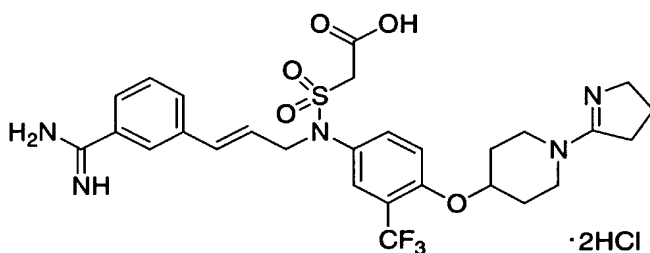
ニトリル／水)で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 6 2 2 m g (収率 7 0 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.82 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.53-3.64 (4H, m), 3.72 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.96 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.44 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1672, 1353, 1144.

実施例 7 8

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 6 1 3)



実施例 7 7 (b) で得られた N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (4 7 1 m g) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 5 . 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C

(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解

し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 404 mg (収率 89%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.82 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, t, $J=8.0$), 3.49-3.64 (4H, m), 3.70 (2H, m), 4.19 (2H, s), 4.50 (2H, d, $J=6.0$), 4.95 (1H, m), 6.46 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.57 (1H, d, $J=16.0$), 7.43 (1H, d, $J=9.5$), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.66-7.77 (4H, m), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1672, 1353, 1144.

実施例 79

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 110)

実施例 77 (a) で得られた N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (900 mg) をエタノール (20 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロセス・インターナショナル、第 24 巻、第 147 頁 (1992 年) [*Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992)] に記載の方法に従いピペリジン-2-オンより合成された 6-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロピリジン (480 mg) 及びトリエチルアミン (0.98 ml) を加え、同温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、6-エトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロピリジン (480 mg) 及びトリエチルアミン (0.98 ml) を加え、室温で 1 日間攪拌した後、さらに 40℃ で 1 日間攪拌した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液 (2.5 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 25% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 429 mg (収率 42%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, $J=7.0$), 1.64-1.85 (6H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.27-3.39 (2H, m), 3.53-3.73 (4H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.45 (2H, s), 4.50 (2H, d, $J=6.0$), 4.95 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0$, 6.0), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.43 (1H, d, $J=10.0$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.65-7.75 (4H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1675, 1355, 1141.

実施例 80

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 614)

実施例 79 で得られた N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (291 mg) を 3 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60℃で5.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 22% アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 240 mg (収率 86%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.63-1.85 (6H, m), 2.03 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.20-3.48 (2H, m), 3.52-3.76 (4H, m), 4.12 (2H, s), 4.50 (2H, d, $J=6.0$), 4.94 (1H, m), 6.46 (1H, dt, $J=16.0$, 6.0), 6.56 (1H, d, $J=16.0$), 7.42 (1H, d, $J=9.0$), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.69 (1H, d, $J=8.0$), 7.71 (1H, d, $J=8.0$), 7.73-7.78 (2H, m), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675, 1352, 1143.

実施例 8 1

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- [1- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩
(例示化合物番号 1 1 1)

実施例 7 7 (a) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (900 mg) をエタノール (20 ml) に溶解し、室温で、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (540 mg) 及びトリエチルアミン (0.98 ml) を加え、同温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (540 mg) 及びトリエチルアミン (0.98 ml) を加え、さらに室温で5時間攪拌した後、40℃で1日間攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：30% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 340 mg (収率 33%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.67 (4H, m), 1.67-1.85 (4H, m), 2.06 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.67-3.83 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.97 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.44 (1H, d, J=9.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1675, 1354, 1142.

実施例 8 2

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- [1- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

(例示化合物番号 6 1 5)

実施例 8 1 で得られた N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- [1- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (3 0 7 m g) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 6 . 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 3 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 2 1 8 m g (収率 7 4 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.46-1.67 (4H, m), 1.67-1.87 (4H, m), 2.07 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.64-3.85 (4H, m), 4.27 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.96 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.76 (4H, m), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1351, 1144.

実施例 8 3

N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (5, 6-ジヒドロ-2H- [1, 4] チアジン-3-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 2 8)

実施例 4 7 (a) で得られた N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0 . 2 5 g) をエタノール (1 0 m l) に溶解し、室温で、インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー、第 1 0 巻、第 3 2 3 頁 (1 9 7 2 年) [*Indian J. Chem.*, 10, 323 (1972)] に記載の方法に従い 3-チオモルホリンより合成された 5-エトキシ-3, 6-ジヒドロ-2H- [1, 4] チアジン (0 . 2 4 g) 及びトリエチルアミン (0 . 2 3 m l) を加え、同温で 4 時間攪拌した後、4 5 °C

で3時間攪拌し、室温で11時間放置した。さらに45℃で12時間攪拌した後、室温で11時間放置した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液(2ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(4ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(1ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.07g(収率24%)を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.73-1.82 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.91-2.96 (2H, m), 3.59-3.91 (8H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.81-4.88 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=15.5, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=15.5$), 7.33 (1H, d, $J=9.0$), 7.41 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.51-7.60 (2H, m), 7.64-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1737, 1674, 1633, 1350, 1155.

実施例84

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2,3,5,6-テトラフルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号1045)

実施例47(a)で得られたN-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(930mg)をエタノール(20ml)に溶解し、室温で、2,3,5,6-テトラフルオロピリジン(0.16ml)及びトリエチルアミン(0.64ml)を加え、同温で5時間攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 55%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物893mg(収率81%)を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.73-1.84 (2H, m),

2.01-2.12 (2H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}); 1739, 1677, 1351, 1147.

実施例 8 5

N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-〔1-（2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン-4-イル）ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸 2塩酸塩（例示化合物番号 1 0 6 3）

実施例 8 4 で得られた N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-〔1-（2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン-4-イル）ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩（3 5 6 mg）を 3 N 塩酸（2 0 m l）及び 4 N 塩化水素ジオキサン溶液（2 0 m l）の混合溶媒に溶解し、6 0℃で 8. 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：4 0 % アセトニトリル／水～アセトニトリルのみ）で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 3 2 2 mg（収率 9 4 %）を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.72-1.84 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.79 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1678, 1346, 1147.

実施例 8 6

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(N-エチルホルムイミドイル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号1081)

実施例47(a)で得られたN-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.38g)をエタノール(20ml)に溶解し、室温で、アンゲバンテ・ケミイ、第75巻、第790頁(1963年)[*Angew. Chem.*, 75, 790 (1963)]に記載の方法に従いN-エチルホルムアミドより合成されたメチル N-エチルホルムイミデート(0.09g)及びトリエチルアミン(0.30ml)を加えた後、同温で46時間攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液(2ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(5ml)に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液(1ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.14g(収率35%)を無色無定形固体として得た。

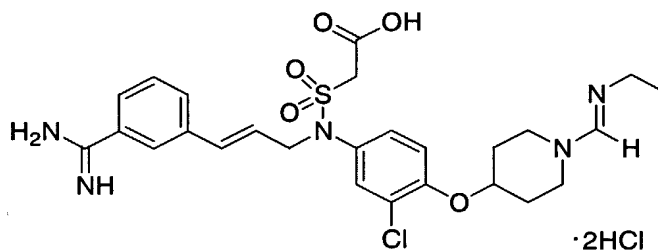
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.16-1.27 (6H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 3.40-3.48 (2H, m), 3.51-3.73 (4H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.5$), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=5.5$), 4.79-4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 5.5$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.32 (1H, d, $J=9.0$), 7.41 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.52-7.59 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.11 (1H, d, $J=13.5$);

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1697, 1675, 1350, 1156.

実施例87

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(N-エチルホルムイミドイル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号1099)

199



実施例 86 で得られた N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (N-エチルホルムイミドイル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.38 g) を 3 N 塩酸 (14 ml) に溶解し、60℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：18% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (2 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.25 g (収率 67%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.19 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.88 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 3.51-3.79 (6H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.52-7.60 (2H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=13.5);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1698, 1677, 1347, 1155.

実施例 88

N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1009)

実施例 47 (a) で得られた N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.75 g) をエタノール (25 ml) に溶解し、室温で、ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第 10 巻、

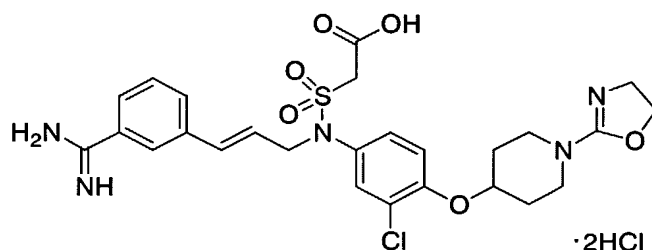
第2645頁（1999年）[*Eur. J. Org. Chem.*, 10, 2645 (1999)]に記載の方法に従い2-オキサゾリドンより合成された2-エトキシ-4,5-ジヒドロオキサゾール（0.28g）及びトリエチルアミン（0.68ml）を加え、同温で22時間攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液（5ml）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：23%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（10ml）に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液（2ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.56g（収率67%）を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, $J=7.0$), 1.75-1.86 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 3.51-3.78 (4H, m), 3.85 (2H, t, $J=8.5$), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.76-4.85 (3H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.32 (1H, d, $J=9.0$), 7.40 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.52-7.60 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J=7.5$), 7.73 (1H, d, $J=7.5$), 7.87 (1H, s);

MS (FAB, $M^+-2\text{HCl}$) : 604.

実施例89

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩（例示化合物番号1027）



実施例88で得られたN-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩（0.2

9 g) を 3 N 塩酸 (12 ml) に溶解し、60℃で10時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：17%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (2 ml) に溶解した後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.23 g (収率 82%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.76-1.87 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 3.51-3.78 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.77-4.84 (3H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52-7.61 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1685, 1349, 1155.

実施例 90

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 1117)

参考例 126 で得られた N-[3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (1.30 g) をジクロロメタン (25 ml) 及びエタノール (35 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (25 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.40 g を水 5 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.90 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：22%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (15 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1.40 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1.07 g (収率 70%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.05-2.30 (8H, m),

2.66 (3H, s), 3.94 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=6.0, 16.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.69 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.88 (1H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675.

実施例 9 1

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (トロパン-3-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1 1 3 5)

実施例 9 0 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (トロパン-3-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (7 0 0 mg) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 1 5 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (3 . 3 m l) 及び水 (1 0 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 5 8 0 m g (収率 8 6 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 2.05-2.30 (8H, m), 2.66 (3H, s), 3.93 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.83 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=6.0, 16.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.68 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.87 (1H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675.

実施例 9 2

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-アゾニン-9-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1 1 7 1)

実施例 47 (a) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.78 g) をエタノール (20 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第 24 巻、第 147 頁 (1992 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従いアゾナン-2-オンより合成された 9-メトキシ-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-アゾニン (0.80 g) 及びトリエチルアミン (0.71 ml) を加えた後、同温で 18 時間攪拌した。反応の進行が遅いため、9-メトキシ-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-アゾニン (0.29 g) 及びトリエチルアミン (0.53 ml) を加え、さらに 72 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (5 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 30% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-アゾニン-9-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩及び不純物の混合物 0.28 g を無色無定形固体として得た。

次いで、この混合物を 3 N 塩酸 (10 ml) に溶解し、50℃で 6 時間攪拌した後、室温で 61 時間放置し、50℃でさらに 7 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 23% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (2 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.09 g (収率 58%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.38-1.81 (12H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 3.48-3.57 (2H, m), 3.59-3.72 (2H, m), 3.73-3.86 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.88 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.60 (2H, m),

7.64-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1675, 1627, 1352, 1156.

実施例 9 3

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1 0 1 1)

実施例 5 9 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (5 3 3 m g) をエタノール (1 0 m l) に溶解し、室温で、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第 1 0 巻、第 2 6 4 5 頁 (1 9 9 9 年) [Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999)] に記載の方法に従い 2 - オキサゾリドンより合成された 2 - エトキシ - 4 , 5 - ジヒドロオキサゾール (2 3 5 m g) 及びトリエチルアミン (0 . 4 3 m l) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2 2 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0 . 3 6 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 2 7 8 m g (収率 4 7 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.66-1.80 (2H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 3.62-3.82 (4H, m), 3.85 (2H, t, $J=8.5$), 4.20 (2H, q, $J=7.0$), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, $J=6.0$), 4.68 (1H, m), 4.79 (2H, t, $J=8.5$), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.56 (1H, d, $J=16.0$), 7.04 (2H, d, $J=9.0$), 7.39 (2H, d, $J=9.0$), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.70 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

MS (FAB, $M+2\text{HCl}$) : 570.

実施例 9 4

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル]

ル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1 0 2 9)

実施例 9 3 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (272 mg) を 3 N 塩酸 (10 ml) に溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (4 ml) に溶解した後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 209 mg (収率 80%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.65-1.81 (2H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 3.43-3.62 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.21 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 4.79 (2H, t, J=8.5), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1687, 1346, 1156.

実施例 9 7

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1 4 6 2)

(a) N- [3- (3-アミジノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] -N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 1 3 1 で得られた N- [4- (1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1.41 g) をジクロロメタン (25 ml) 及びエタノール (25 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓

をして室温で10時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（30 ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（0.25 gを水10 mlに溶解）及び28%アンモニア水（0.47 ml）を加えた後、室温で8時間放置した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液（1 ml）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水）で精製することにより、標記化合物1.00 g（収率75%）を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.81 (2H, m), 2.08 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.22 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.36 (2H, s), 4.56 (2H, d, J=16.5), 4.65 (1H, m), 5.94 (1H, d, J=39.0), 7.05 (2H, d, J=9.5), 7.40 (2H, d, J=9.5), 7.56 (1H, d, J=8.0), 7.74 (2H, m), 7.81 (1H, s).

(b) N-[3-(3-アミノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

実施例97(a)で得られたN-[3-(3-アミノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル（1.27 g）をエタノール（50 ml）に溶解し、室温でオーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁（1992年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール（0.73 g）及びトリエチルアミン（2.10 ml）を加え、同温で4時間攪拌した後、5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール（0.73 g）及びトリエチルアミン（2.10 ml）を加え、さらに一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体をエタノール（5 ml）に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液（0.80 ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.60 g（収率37%）を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.68-1.82 (2H, m),

2.02-2.13 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.47-3.53 (1H, m), 3.58-3.73 (4H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.60 (2H, d, J=16.0), 4.71 (1H, m), 5.95 (1H, d, J=39.0), 7.07 (2H, d, J=9.0), 7.41 (2H, d, J=9.0), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.76 (1H, d, J=8.0), 7.82 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1672, 1354, 1161.

実施例 9 8

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] -
N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-
イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1 4 8 4)

実施例 9 7 (b) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.47 g) を 3 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、70℃で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (2.5 ml) に溶解し、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.39 g (収率 86%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.68-1.81 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.44-3.74 (6H, m), 4.23 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=16.0), 4.71 (1H, m), 5.95 (1H, d, J=39.0), 7.06 (2H, d, J=9.0), 7.42 (2H, d, J=9.0), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.76 (1H, d, J=8.0), 7.81 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1672, 1352, 1158.

実施例 9 9

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] -
N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)
ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例

示化合物番号 1 4 7 2)

(a) N-[3-(3-アミノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 1 3 2 で得られた N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (4.30 g) をジクロロメタン (35 ml) 及びエタノール (35 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (30 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.80 g を水 5 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (1.80 ml) を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15% アセトニトリル/水) で精製することにより標記化合物 2.20 g (収率 58%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.24 (3H, t, $J=7.0$), 1.88-1.96 (2H, m), 2.09-2.17 (2H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 3.17-3.24 (2H, m), 4.21 (2H, q, $J=7.0$), 4.40 (2H, s), 4.62 (2H, d, $J=16.0$), 4.81 (1H, m), 5.98 (1H, d, $J=38.0$), 7.26 (1H, d, $J=9.0$), 7.51 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 7.57-7.71 (2H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 7.81 (1H, s).

(b) N-[3-(3-アミノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

実施例 99 (a) で得られた N-[3-(3-アミノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (1.20 g) をエタノール (40 ml)

に溶解し、室温でオーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁(1992年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール(0.64g)及びトリエチルアミン(1.80ml)を加え、同温で1時間攪拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15%アセトニトリル/水)で精製し、得られた無定形固体をエタノール(5ml)に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液(1.60ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.40g(収率26%)を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.81-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.48-3.88 (6H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.87 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=39.0), 7.30 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.63 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74-7.82 (3H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1669, 1354, 1156.

実施例100

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号1494)

実施例99(b)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル(0.27g)を3N 塩酸(20ml)に溶解し、70℃で2.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 10%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸(1.2ml)に溶解し、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.20g(収率77%)を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.82-1.93 (2H, m), 2.02-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, t, $J=8.0$), 3.48-3.73 (5H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.62 (2H, d, $J=16.0$), 4.87 (1H, m), 5.98 (1H, d, $J=39.0$), 7.30 (1H, d, $J=9.0$), 7.49-7.71 (3H, m), 7.73-7.83 (3H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1670, 1352, 1156.

実施例 101

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]メタンスルホンアミド 2塩酸塩 (例示化合物番号 1384)

(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]メタンスルホンアミド 2塩酸塩

参考例 134 で得られた N-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]メタンスルホンアミド (1.01 g) をジクロロメタン (7.5 ml) 及びエタノール (7.5 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (15 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.24 g を水 3 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.43 ml) を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にエタノール (10 ml) 及び 4N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、再び減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 10% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.95 g (収率 98%) を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.87-1.97 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.14-3.25 (2H, m), 3.65-3.74 (2H, m), 4.45 (2H, d, $J=6.0$), 4.80 (1H, m), 6.46 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.59 (1H, d, $J=16.0$), 7.23 (1H, d, $J=9.0$), 7.48-7.59 (2H, m), 7.68-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, s);

(b) N-〔3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕-N-〔3-カルバモイル-4-〔1-(4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕メタンスルホンアミド 2塩酸塩

実施例101(a)で得られたN-〔3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕-N-〔3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル〕メタンスルホンアミド 2塩酸塩 (0.95 g) をエタノール (15 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロセス・インターナショナル、第24巻、第147頁 (1992年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシー-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール (0.52 g) 及びトリエチルアミン (1.20 ml) を加え、同温で一晩放置した後、5-メトキシー-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール (0.17 g) 及びトリエチルアミン (0.24 ml) を加え、さらに6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にエタノール (10 ml) 及び4N 塩化水素ジオキサン溶液 (4 ml) を加えた後、再び減圧下濃縮した。残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 10%アセトニトリル/水) で精製し、得られた無定形固体を1N 塩酸 (5 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.67 g (収率63%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.79-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.99 (2H, t, $J=8.0$), 3.37 (3H, s), 3.41-3.58 (4H, m), 3.82-3.90 (2H, m), 4.46 (2H, d, $J=6.0$), 4.86 (1H, m), 6.47 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.59 (1H, d, $J=16.0$), 7.26 (1H, d, $J=9.0$), 7.49-7.58 (2H, m), 7.67-7.77 (3H, m), 7.91 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1669, 1334, 1151.

実施例 102

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]エタンスルホンアミド 2塩酸塩 (例示化合物番号 1406)

(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]エタンスルホンアミド 2塩酸塩

参考例 135 で得られた N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]エタンスルホンアミド (1.08 g) をジクロロメタン (8 ml) 及びエタノール (8 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (16 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.26 g を水 3 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.46 ml) を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にエタノール (10 ml) 及び 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、再び減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 10% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.68 g (収率 64%) を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.26 (3H, t, J=7.5), 1.86-1.94 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.13-3.23 (4H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.77 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.20 (1H, d, J=9.0), 7.46-7.75 (5H, m), 7.87 (1H, s).

(b) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3

ーカルバモイルー４ー〔１ー（４，５ージヒドロー３Ｈーピロールー２ーイル）ピペリジンー４ーイルオキシ〕フェニル〕エタンスルホンアミド ２塩酸塩

実施例１０２（ａ）で得られたＮー〔３ー（３ーアミジノフェニル）ー２ー（Ｅ）ープロペニル〕ーＮー〔３ーカルバモイルー４ー（ピペリジンー４ーイルオキシ）フェニル〕エタンスルホンアミド ２塩酸塩（０．６８ｇ）をエタノール（１５ｍｌ）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[*Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い２ーピロリジノンより合成された５ーメトキシー３，４ージヒドロー２Ｈーピロール（０．３６ｇ）及びトリエチルアミン（０．８５ｍｌ）を加え、同温で一晩放置した後、５ーメトキシー３，４ージヒドロー２Ｈーピロール（０．１９ｇ）及びトリエチルアミン（０．３４ｍｌ）を加え、さらに５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にエタノール（１０ｍｌ）及び４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液（４ｍｌ）を加えた後、再び減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＹＭＣ-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１０％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体を１Ｎ塩酸（８ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．５６ｇ（収率７３％）を淡茶色無定形固体として得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.27 (3H, t, J=7.5), 1.79-1.91 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=7.0), 3.21 (2H, q, J=7.5), 3.47-3.73 (5H, m), 3.90 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.69-7.76 (3H, m), 7.92 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹) : 1671, 1331, 1146.

実施例１０３

Ｎー〔３ー（３ーアミジノフェニル）ー２ー（Ｅ）ープロペニル〕ーＮー〔３ーカルバモイルー４ー〔１ー（４，５ージヒドロオキサゾールー２ーイル）ピペリジンー４ーイルオキシ〕フェニル〕メタンスルホンアミド ２塩酸塩 （例示化合物番号１２１１）

実施例１０１（ａ）で得られたＮー〔３ー（３ーアミジノフェニル）ー２ー（Ｅ）ー

プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル] メタンスルホンアミド (0.32 g) をメタノール (15 ml) に溶解し、室温で、ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第10巻、第2645頁 (1999年) [*Eur. J. Org. Chem.*, 10, 2645 (1999)] に記載の方法に従い 2-オキサゾリドンより合成された 2-エトキシ-4,5-ジヒドロオキサゾール (0.21 g) 及びトリエチルアミン (0.56 ml) を加え、同温で2時間攪拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 12%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (2.0 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.11 g (収率 26%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.78-1.92 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.47-3.88 (6H, m), 4.45 (2H, d, $J=5.5$), 4.76-4.85 (3H, m), 6.47 (1H, dt, $J=16.0, 5.5$), 6.59 (1H, d, $J=16.0$), 7.25 (1H, d, $J=9.0$), 7.49-7.58 (2H, m), 7.67-7.76 (3H, m), 7.91 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1686, 1334, 1151.

実施例 104

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]メタンスルホンアミド 2塩酸塩 (例示化合物番号 1269)

実施例 101 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]メタンスルホンアミド (0.32 g) をテトラヒドロフラン (3 ml)、1,4-ジオキサン (3 ml) 及び水 (3 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、2-クロロイソチオシアネート (0.05 ml) 及びトリエチルアミン (0.07 ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 12%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (1.2 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させるこ

とにより、標記化合物 0.15 g (収率 59%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.82-1.93 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.52-3.63 (3H, m), 3.68-3.82 (2H, m), 3.91-4.02 (3H, m), 4.45 (2H, d, $J=6.0$), 4.85 (1H, m), 6.47 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.59 (1H, d, $J=16.0$), 7.25 (1H, d, $J=9.0$), 7.49-7.58 (2H, m), 7.68-7.76 (3H, m), 7.91 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1673, 1632, 1333, 1151.

実施例 105

N-[3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-[3-(エトキシカルボニルアミノ)(イミノ)メチルフェニル]-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

4-ニトロフェノール (1.00 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸エチル (0.70 ml) 及びピリジン (0.70 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水、飽和硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、4-ニトロフェニル炭酸エチル 1.44 g (収率 95%) を白色固体として得た。

実施例 1 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-メチルピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.42 g) を水 (5 ml) に溶解し、4-ニトロフェニル炭酸エチルのジクロロメタン溶液 (0.14 g をジクロロメタン 5 ml に溶解) 及び炭酸水素ナトリウム (0.11 g) を加えた後、室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/エタノール = 1/1) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、1N 塩酸 (1.4 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、

凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.36 g (収率 78%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.33 (3H, t, $J=7.0$), 1.90-2.07 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.33 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.35 (2H, q, $J=7.0$), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.62 及び 4.87 (計 1H, 各 m), 6.42 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.59 (1H, d, $J=16.0$), 7.31 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.59 (1H, m), 7.66 (1H, d, $J=8.0$), 7.75 (1H, d, $J=8.0$), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1742, 1674, 1354, 1157.

実施例 106

N-[3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-[3-(イミノ)(4-メトキシフェノキシカルボニルアミノ)メチルフェニル]-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

4-メトキシフェノール (1.00 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸 4-メトキシフェニル (1.25 ml) 及びピリジン (0.72 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮乾固させることにより、二炭酸ビス(4-メトキシフェニル) 2.37 g (収率定量的) を白色固体として得た。

実施例 1 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-メチルピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.50 g) を水 (10 ml) に溶解し、二炭酸ビス(4-メトキシフェニル) のジクロロメタン溶液 (0.22 g をジクロロメタン 10 ml に溶解) 及び炭酸水素ナトリウム (0.14 g) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に水及び炭酸水素ナトリウムを加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン

／エタノール＝5／2）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（5 ml）に溶解し、1 N 塩酸（1.6 ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.42 g（収率 67%）を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.83-1.93 (1H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 2.20-2.27 (1H, m), 2.76 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.60 及び 4.85 (計 1H, 各 m), 6.39 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 6.99 (2H, d, J=9.0), 7.17 (2H, d, J=9.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.51 (1H, t, J=7.5), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=7.5), 7.80 (1H, d, J=7.5), 7.97 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1740, 1671, 1354, 1161.

実施例 107

N-〔3-〔3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)(イミノ)メチルフェニル]-2-(E)-プロペニル]-N-〔3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル〕スルファモイル酢酸エチル

実施例 1 で得られた N-〔3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-〔3-クロロ-4-〔1-メチルピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.43 g) を水 (10 ml) に溶解し、二炭酸ジ(*t*-ブチル)のジクロロメタン溶液 (0.15 g をジクロロメタン 10 ml に溶解) 及び炭酸水素ナトリウム (0.12 g) を加えた後、室温で 5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／エタノール＝5／1）で精製することにより、標記化合物 0.36 g（収率 81%）を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.54 (9H, s), 1.87-1.96 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.39 (2H, m), 2.68 (2H, m), 3.99 (2H, s),

4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 4.44 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.91 (1H, d, J=9.0), 7.29 (1H, m), 7.34 (1H, t, J=8.0), 7.45 (1H, d, J=8.0), 7.52 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.78 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1740, 1655, 1365, 1163.

実施例 108

N-[3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-[3-(4-フルオロフェノキシカルボニルアミノ)(イミノ)メチルフェニル]-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

4-フルオロフェノール (2.00 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸 4-フルオロフェニルのジクロロメタン溶液 (2.35 ml をジクロロメタン 5 ml に溶解) 及びピリジン (1.59 ml) を滴下した後、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することで得られた白色固体をヘキサンで濾取することにより、二炭酸ビス (4-フルオロフェニル) 4.25 g (収率 95%) を白色固体として得た。

実施例 1 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-メチルピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.50 g) を水 (10 ml) に溶解し、二炭酸ビス (4-フルオロフェニル) のジクロロメタン溶液 (0.20 g をジクロロメタン 10 ml に溶解) 及び炭酸水素ナトリウム (0.20 g) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/エタノール=1/1) で精製することにより、標記化合物 0.47 g (収率 85%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.95 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.35 (2H, m), 2.66 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H,

q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.26 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.47 (1H, d, J=16.0), 6.91 (1H, d, J=9.0), 7.08 (2H, m), 7.17 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.42 (1H, t, J=8.0), 7.53 (1H, d, J=2.5), 7.54 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1739, 1668, 1355, 1162.

実施例 109

N-[3-カルバモイル-4-[1-(4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル]-N-[3-[3-(エトキシカルボニルアミノ)(イミノ)メチルフェニル]-2-(E)-プロペニル]メタンスルホンアミド 2 塩酸塩

実施例 101 (b) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル]メタンスルホンアミド 2 塩酸塩 (0.23 g) をジクロロメタン (4.5 ml) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) の混合溶媒に溶解し、実施例 105 で得られた 4-ニトロフェニル炭酸エチル (0.10 g) 及びトリエチルアミン (0.16 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=50/0~47/3) で精製した。得られた油状物質をエタノール (2 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.5 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体をジクロロメタンを加えた後、1 N 塩酸で抽出し、水層を減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.20 g (収率 84%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=7.5), 3.06 (3H, s), 3.47-3.73 (4H, m), 3.83-3.91 (2H, m), 4.35 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.60 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.69 (3H, m), 7.73-

7.78 (2H, m), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1754, 1667, 1334, 1151.

実施例 110

N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]-N-[3-[3-(イミノ)(ピバロイルアミノ)メチルフェニル]-2-(E)-プロペニル]メタンスルホンアミド

実施例 101 (b) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]メタンスルホンアミド 2 塩酸塩 (0.20 g) をジクロロメタン (2.5 ml) 及びアセトニトリル (2.5 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、ピバリン酸 4-ニトロフェニル (0.09 g) 及びトリエチルアミン (0.23 ml) を加えた後、室温で 4 時間攪拌した。反応液にジクロロメタンを加えた後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=50/0~47/3) で精製することにより、標記化合物 0.17 g (収率 86%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.28 (9H, s), 1.78-1.88 (2H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.51 (2H, t, $J=8.0$), 2.96 (3H, s), 3.22-3.31 (2H, m), 3.67-3.76 (4H, m), 4.44 (2H, d, $J=6.5$), 4.67 (1H, m), 6.23 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.52 (1H, d, $J=16.0$), 7.01 (1H, d, $J=9.0$), 7.38 (1H, t, $J=8.0$), 7.45 (1H, d, $J=8.0$), 7.52 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.82-7.88 (2H, m), 8.19 (1H, d, $J=2.5$);

IR (KBr, cm^{-1}): 1670, 1339, 1153.

実施例 111

N-[3-[3-(ベンゾイルアミノ)(イミノ)メチルフェニル]-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロ

ールー 2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] メタンスルホンアミド

実施例 101 (b) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] メタンスルホンアミド 2 塩酸塩 (0.30 g) をジクロロメタン (4 ml) 及びアセトニトリル (4 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、安息香酸 4-ニトロフェニル (0.15 g) 及びトリエチルアミン (0.28 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液にジクロロメタンを加え希釈した後、0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=50/0~47/3) で精製した。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.24 g (収率 75%) を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.77-1.87 (2H, m), 1.94-2.12 (4H, m), 2.50 (2H, t, $J=8.0$), 2.97 (3H, s), 3.20-3.28 (2H, m), 3.65-3.74 (4H, m), 4.45 (2H, d, $J=6.5$), 4.66 (1H, m), 6.27 (1H, dt, $J=15.5, 6.5$), 6.56 (1H, d, $J=15.5$), 7.01 (1H, d, $J=9.0$), 7.42-7.56 (6H, m), 7.94-8.02 (2H, m), 8.20 (1H, d, $J=2.5$), 8.36 (2H, d, $J=7.5$);

IR (KBr, cm^{-1}): 1670, 1339, 1153.

実施例 112

N-[3-[3-(アセチルアミノ)(イミノ)メチルフェニル]-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] メタンスルホンアミド

実施例 101 (b) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] メタンスルホンアミド 2 塩酸塩 (0.29 g) をジクロロメタン (3 ml) 及びアセトニトリル (3 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、酢酸 4-ニトロフェニル (0.09 g) 及びトリエチルアミ

ン (0.26 ml) を加えた後、室温で4時間攪拌した。反応液にジクロロメタンを加え希釈した後、0.5N 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=50/0~47/3) で精製した。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.16 g (収率58%) を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.78-1.88 (2H, m), 1.97-2.15 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J=8.0$), 2.96 (3H, s), 3.22-3.31 (2H, m), 3.66-3.77 (4H, m), 4.44 (2H, d, $J=6.5$), 4.68 (1H, m), 6.26 (1H, dt, $J=15.5, 6.5$), 6.50 (1H, d, $J=15.5$), 7.01 (1H, d, $J=9.0$), 7.37-7.53 (3H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 8.18 (1H, d, $J=3.0$);
IR (KBr, cm^{-1}) : 1668, 1338, 1152.

実施例 113

N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]-N-[3-[3-(イミノ)(4-メトキシフェノキシカルボニルアミノ)メチルフェニル]-2-(E)-プロペニル]メタンスルホンアミド

4-ニトロフェノール (1.00 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸4-メトキシフェニル (1.10 ml) 及びピリジン (0.64 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することで得られた白色固体をヘキサンで濾取することにより、炭酸(4-メトキシフェニル)(4-ニトロフェニル) 1.72 g (収率83%) を白色固体として得た。

実施例 101 (b) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]メタンスルホンアミド 2塩酸塩 (0.29 g) をジクロロメタン (3.5 ml) 及びアセトニトリル (3.5 ml)

1) の混合溶媒に溶解し、炭酸(4-メトキシフェニル)(4-ニトロフェニル)(0.15 g) 及びトリエチルアミン(0.27 ml)を加えた後、室温で1.5時間攪拌した。反応液にジクロロメタンを加え希釈した後、0.5N 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=20/0~19/1)で精製した。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.23 g(収率69%)を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.77-1.88 (2H, m), 1.94-2.13 (4H, m), 2.51 (2H, t, $J=8.0$), 2.97 (3H, s), 3.21-3.31 (2H, m), 3.64-3.84 (7H, m), 4.43 (2H, d, $J=6.5$), 4.68 (1H, m), 6.27 (1H, dt, $J=15.5, 6.5$), 6.51 (1H, d, $J=15.5$), 6.91 (2H, d, $J=8.5$), 7.01 (1H, d, $J=9.0$), 7.13 (2H, d, $J=8.5$), 7.40 (1H, t, $J=7.5$), 7.47-7.54 (2H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.18 (1H, d, $J=2.5$);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1668, 1338, 1152.

参考例 1

3-シアノ桂皮アルデヒド

3-シアノベンズアルデヒド(4.5 g)をトルエン(200 ml)に溶解し、トリフェニルホスホラニリデンアセトアルデヒド(13.6 g)を加えた後、70℃で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン)で精製した後、さらにトルエン及びヘキサンから再結晶化させることにより、標記化合物3.09 g(収率57%)を淡黄色針状結晶として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 6.76 (1H, dd, $J=16.0, 7.5$), 7.46 (1H, d, $J=16.0$), 7.58 (1H, t, $J=8.0$), 7.73 (1H, d, $J=8.0$), 7.80 (1H, d, $J=8.0$), 7.84 (1H, s), 9.75 (1H, d, $J=7.5$).

参考例 2

3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール

参考例 1 で得られた 3-シアノ桂皮アルデヒド(3.00 g)をジクロロメタン(3

0 ml) 及びエタノール (70 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (1.32 g) 及び塩化セリウム (2.49 g) を加えた後、同温で1.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで3回抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製することにより、標記化合物 3.27 g (収率定量的) を淡黄色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.37 (2H, m), 6.43 (1H, dt, $J=16.0, 5.0$), 6.62 (1H, d, $J=16.0$), 7.43 (1H, t, $J=8.0$), 7.52 (1H, d, $J=8.0$), 7.60 (1H, d, $J=8.0$), 7.65 (1H, s).

参考例 3

4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン

1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (3.32 g)、2-クロロ-4-ニトロフェノール (2.36 g) 及びトリフェニルホスフィン (5.11 g) をジクロロメタン (60 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (3.10 ml) を滴下した後、室温で18時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=5/2) で精製することにより、標記化合物 3.90 g (収率76%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.48 (9H, s), 1.84-1.98 (4H, m) 3.54 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.73 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J=9.0$), 8.14 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.31 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 4

3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例 3 で得られた 4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン (1.50 g) を90%ギ酸 (4.00 g) に懸濁し、

37%ホルマリン（2.50g）を加え、100℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物1.12g（収率98%）を黄色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.90-2.10 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.35-2.45 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 4.58 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J=9.0$), 8.13 (1H, dd, $J=9.0$, 3.0), 8.30 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 5

3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン

参考例4で得られた3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン（8.48g）を酢酸（200ml）に溶解し、室温ですず粉末（18.59g）を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで5回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝3／1）で精製することにより、標記化合物6.95g（収率92%）を赤褐色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.82-2.02 (4H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.68-2.78 (2H, m), 4.12 (1H, m), 6.51 (1H, dd, $J=8.5$, 3.0), 6.72 (1H, d, $J=3.0$), 6.81 (1H, d, $J=8.5$).

参考例 6

N-[3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例5で得られた3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン（6.95g）をジクロロメタン（150ml）に溶解し、氷冷下、クロロスルホンイル酢酸エチル（3.88ml）及びピリジン（4.67ml）を滴下した後、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した後、抽出液を無水硫

酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝４／１～１／１）で精製することにより、標記化合物 9. 12 g（収率 81％）を褐色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.40-2.50 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J=9.0$), 7.21 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.40 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 7

N－〔３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル〕－N－〔３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（3.30 g）、参考例 6 で得られた N－〔３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル（7.37 g）及びトリフェニルホスフィン（5.93 g）をジクロロメタン（200 ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（3.49 ml）を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝１／３～２／１）で精製することにより、標記化合物 7.29 g（収率 73％）を橙色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.30-2.40 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.92 (1H, d, $J=9.0$), 7.31 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.40 (1H, t, $J=8.0$), 7.46-7.58 (4H, m).

参考例 8

３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン

参考例 3 で得られた 4- (1- t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン (7.91 g) をジオキサン (80 ml) に溶解し、室温で 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (70 ml) を加えた後、同温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を水に溶解し、炭酸水素ナトリウムを加えて中和した後、析出した結晶をろ取することにより、標記化合物 8.06 g (収率定量的) を淡黄色針状結晶として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.50-1.60 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.57-2.68 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.96 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J=9.0$), 8.18 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.31 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 9

4- (1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (1.00 g) をピリジン (20 ml) に溶解し、氷冷下、無水酢酸 (0.55 ml) を滴下した後、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 1.05 g (収率 90%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.88-2.03 (4H, m), 2.14 (3H, s), 3.50-3.63 (2H, m), 3.71 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.81 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J=9.0$), 8.15 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 8.32 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 10

4- (1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン

参考例 9 で得られた 4- (1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン (1.05 g) を酢酸 (30 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (2.09 g) を加え、同温で 10 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで 5 回抽出した。有機層を無水硫酸マ

グネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝15／1）で精製することにより、標記化合物0.82g（収率86%）を橙色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.78-1.94 (4H, m), 2.11 (3H, s), 3.33-3.43 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.70-3.82 (2H, m), 4.35 (1H, m), 6.53 (1H, dd, $J=8.5$, 3.0), 6.74 (1H, d, $J=3.0$), 6.81 (1H, d, $J=8.5$).

参考例 1 1

3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム（230mg）をテトラヒドロフラン（5ml）に懸濁し、氷冷下、参考例10で得られた4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリンのテトラヒドロフラン（10ml）溶液を滴下した後、3.5時間加熱還流した後、水素化リチウムアルミニウム（115mg）を加え、さらに2時間加熱還流した。反応液を冷却した後、硫酸ナトリウム・10水和物を加え、さらに室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝3／1～1／2）で精製することにより、標記化合物448mg（収率58%）を褐色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.11 (3H, t, $J=7.0$), 1.82-1.93 (2H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 2.29 (2H, m), 2.45 (2H, q, $J=7.0$), 2.78 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.51 (1H, dd, $J=8.5$, 3.0), 6.73 (1H, d, $J=3.0$), 6.81 (1H, d, $J=8.5$).

参考例 1 2

N-[3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例11で得られた3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン（853mg）をジクロロメタン（20ml）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（0.45ml）及びピリジン（0.54ml）を滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した後、有機層を無水硫

酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝3／1～1／1）で精製することにより、標記化合物 1.13 mg（収率 8.2%）を黄褐色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.15 (3H, t, $J=7.0$), 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 1.87-2.00 (2H, m), 2.00-2.13 (2H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.70-2.83 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.43 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J=9.0$), 7.21 (1H, dd, $J=9.0$, 2.5), 7.40 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 13

N-[3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.48 g)、参考例 12 で得られた N-[3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (1.11 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.87 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.51 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝1／3～1／1）で精製することにより、標記化合物 1.24 g（収率 8.3%）を橙色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.12 (3H, t, $J=7.0$), 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.86-1.98 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.48 (2H, q, $J=7.0$), 2.73 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 6.22 (1H, dt, $J=16.0$, 6.5), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.93 (1H, d, $J=9.0$), 7.31 (1H, dd, $J=9.0$, 2.5), 7.40 (1H, t, $J=7.5$), 7.48-7.58 (4H, m).

参考例 14

3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (1.50 g) をアセトン (20 ml) に懸濁し、氷冷下、酢酸 (0.33 ml) 及びシアノ水素化ほう素ナトリウム (0.18 g) を加えた後、室温で 4.5 時間攪拌した後、シアノ水素化ほう素ナトリウム (0.18 g) を加え、3 時間攪拌した後、酢酸 (0.33 ml) 及びシアノ水素化ほう素ナトリウム (0.18 g) を加えた後、さらに室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 1.36 g (収率 78%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.09 (6H, d, $J=6.5$), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 2.75-2.90 (3H, m), 4.59 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J=9.0$), 8.13 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.30 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 15

3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン

参考例 14 で得られた 3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (1.36 g) を酢酸 (30 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (2.70 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 5/1 ~ 1/1) で精製することにより、標記化合物 0.99 g (収率 81%) を褐色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.15 (6H, d, $J=6.5$), 1.80-2.20 (4H, m), 2.66 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.03 (1H, m), 4.27 (1H, m), 6.52 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.73 (1H, d, $J=3.0$), 6.80 (1H, d, $J=8.5$).

参考例 16

N-[3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 15 で得られた 3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン (985 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.49 ml) 及びピリジン (0.59 ml) を滴下した後、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=10/1~3/1) で精製することにより、標記化合物 1094 mg (収率 71%) を橙色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.10 (6H, d, $J=6.5$), 1.33 (3H, t, $J=7.0$), 1.84-1.98 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.76-2.90 (3H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.0$), 4.39 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J=9.0$), 7.20 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.39 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 17

N-[3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.46 g)、参考例 16 で得られた N-[3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (1.09 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.82 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.48 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール/酢酸エチル=1/2~1/1) で精製することにより、標記化合物 1.17 g (収率 80%) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.08 (6H, d, $J=6.5$), 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.84-1.95 (2H, m), 1.95-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.72-2.88 (3H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.41 (1H, m), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.92 (1H, d, $J=9.0$), 7.31 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.40 (1H,

t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

参考例 18

4-(1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (1.50 g) 及びブチルアルデヒド (1.04 ml) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、酢酸 (0.33 ml) 及びシアノ水素化ほう素ナトリウム (0.18 g) を加えた後、室温で 3 時間攪拌した後、シアノ水素化ほう素ナトリウム (0.18 g) を加えた後、さらに室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、水、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール/ジクロロメタン=1/20) で精製することにより、標記化合物 0.88 g (収率 48%) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.94 (3H, t, J=7.5), 1.35 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.92-2.04 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.44 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.75 (2H, m), 4.62 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5).

参考例 19

4-(1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン

参考例 18 で得られた 4-(1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン (1.48 g) を酢酸 (30 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (2.81 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=5/1~3/1) で精製することにより、標記化合物 1.09 g (収率 82%) を褐色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.34 (2H, m), 1.60 (2H,

m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 2.62 (2H, m), 2.79 (2H, m), 2.94 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.79 (1H, d, J=8.5).

参考例 20

N-[4-(1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 19 で得られた 4-(1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン (1.09 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホンイル酢酸エチル (0.52 ml) 及びピリジン (0.62 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=20/1~9/1) で精製することにより、標記化合物 1.41 g (収率 84%) を褐色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.28-1.38 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.86-1.99 (2H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.79 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

参考例 21

N-[4-(1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.57 g)、参考例 20 で得られた N-[4-(1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル (1.41 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.02 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、

アゾジカルボン酸ジエチル (0.60 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール/酢酸エチル = 1/20 ~ 1/10) で精製することにより、標記化合物 1.17 g (収率 63%) を黄褐色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.93 (3H, t, $J=7.5$), 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.28-1.40 (2H, m), 1.48-1.60 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.38-2.58 (4H, m), 2.77 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.38-4.52 (1H, m), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.93 (1H, d, $J=9.0$), 7.31 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.40 (1H, t, $J=8.0$), 7.48-7.58 (4H, m).

参考例 22

4- (1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (1.00 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、氷冷下、ベンジルブロマミド (0.56 ml) 及び炭酸カリウム (0.81 g) を加えた後、室温で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/5 ~ 酢酸エチルのみ) で精製することにより、標記化合物 1.02 g (収率 75%) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=9.0$), 7.23-7.37 (5H, m), 8.12 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 8.30 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 23

4- (1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロアニリン

参考例 22 で得られた 4- (1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロニトロベンゼン (1.02 g) を酢酸 (40 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (1.75 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残

渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝10／1）で精製することにより、標記化合物0.78g（収率84%）を褐色油状物質として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.52 (2H, s), 4.12 (1H, m), 6.50 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.72 (1H, d, $J=3.0$), 6.80 (1H, d, $J=8.5$), 7.25 (1H, m), 7.28-7.36 (4H, m).

参考例 2 4

N－〔4－（1－ベンジルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロフェニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 3 で得られた 4－（1－ベンジルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロアニリン（780mg）をジクロロメタン（20ml）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（0.35ml）及びピリジン（0.40ml）を滴下した後、室温で2.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝25／2）で精製することにより、標記化合物1018mg（収率89%）を黄褐色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33 (3H, t, $J=7.0$), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.73 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.0$), 4.37 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=9.0$), 7.19 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.27 (1H, m), 7.29-7.37 (4H, m), 7.38 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 2 5

N－〔4－（1－ベンジルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロフェニル〕－N－〔3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕スルファモイル酢酸エ

チル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペン - 1 - オール (0. 36 g)、参考例 24 で得られた N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 02 g) 及びトリフェニルホスフィン (0. 69 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 40 ml) を滴下した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 1. 53 g (収率定量的) を黄褐色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.35 (3H, t, $J=7.0$), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.71 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.91 (1H, d, $J=9.0$), 7.23-7.37 (6H, m), 7.40 (1H, t, $J=8.0$), 7.44-7.58 (4H, m).

参考例 26

3 - クロロ - 4 - (1 - フェネチルピペリジン - 4 - イルオキシ) ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3 - クロロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) ニトロベンゼン (957 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、氷冷下、フェネチルブロミド (0. 61 ml) 及び炭酸カリウム (770 mg) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 5 ~ 酢酸エチルのみ) で精製することにより、標記化合物 936 mg (収率 70 %) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.93-2.03 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.46-2.59 (2H, m), 2.61-2.71 (2H, m), 2.73-2.88 (4H, m), 4.61 (1H, m), 6.99 (1H, d, $J=9.0$), 7.17-7.24 (3H, m), 7.24-7.34 (2H, m), 8.13 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.31 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 2 7

3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン

参考例 2 6 で得られた 3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (936 mg) を酢酸 (40 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (1540 mg) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 10/1) で精製することにより、標記化合物 720 mg (収率 84%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.83-1.95 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.58-2.67 (2H, m), 2.77-2.91 (4H, m), 4.16 (1H, m), 6.52 (1H, dd, $J=8.5$, 3.0), 6.73 (1H, d, $J=3.0$), 6.82 (1H, d, $J=8.5$), 7.17-7.24 (3H, m), 7.24-7.32 (2H, m).

参考例 2 8

N-[3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 7 で得られた 3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン (720 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.31 ml) 及びピリジン (0.35 ml) を滴下した後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 25/2) で精製することにより、標記化合物 936 mg (収率 89%) を黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 1.88-1.98 (2H, m),

1.98-2.08 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.76-2.89 (4H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.18-7.24 (4H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=2.5).

参考例 29

N-[3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]
-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸
エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (325 mg)、参考例 28 で得られた N-[3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (936 mg) 及び トリフェニルホスフィン (610 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.36 ml) を滴下した後、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ジクロロメタン=1/2~酢酸エチルのみ) で精製することにより、標記化合物 1013 mg (収率 84%) を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.87-1.98 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 2.76-2.87 (4H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.17-7.23 (3H, m), 7.23-7.34 (3H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

参考例 30

3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (2.68 g)、プロモベンゼン (1.97 g)、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)ビフェニル (0.62 g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0.95 g)、及び *t*-ブトキシナトリウム (1.20 g) をトルエン (30 ml) に懸濁し

た後、80℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物をろ去し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）で精製することにより、標記化合物1.86g（収率54%）を黄色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.00-2.10 (2H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.48 (2H, m), 4.73 (1H, m), 6.88 (1H, t, $J=7.5$), 6.95-7.00 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J=9.0$), 7.25-7.32 (2H, m), 8.15 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.31 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 3 1

3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン

参考例 3 0 で得られた 3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (1.86 g) を酢酸 (35 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (3.32 g) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物1.69g（収率定量的）を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.90-2.01 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.27 (1H, m), 6.53 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.74 (1H, d, $J=3.0$), 6.81-6.87 (1H, m), 6.84 (1H, d, $J=8.5$), 6.96 (2H, d, $J=8.0$) 7.23-7.29 (2H, m).

参考例 3 2

N-[3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 3 1 で得られた 3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン (1.69 g) をジクロロメタン (25 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (1.15 g) のジクロロメタン (5 ml) 溶液及びピリジン (0.50 ml) を滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液

を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝2／3）で精製することにより、標記化合物 2. 23 g（収率 88%）を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 1.95-2.05 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.52 (1H, m), 6.86 (1H, t, $J=7.5$), 6.94-7.00 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J=9.0$), 7.23 (1H, dd, $J=9.0$, 2.5), 7.25-7.30 (2H, m), 7.40 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 3 3

N-〔3-クロロ-4-（1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕-N-〔3-（3-シアノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-（3-シアノフェニル）-2-（E）-プロペン-1-オール（0. 41 g）、参考例 3 2 で得られた N-〔3-クロロ-4-（1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル（1. 16 g）及びトリフェニルホスフィン（0. 87 g）をジクロロメタン（25 ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（0. 52 ml）を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ジクロロメタン＝1／12）で精製することにより、標記化合物 1. 45 g（収率 95%）を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.95-2.05 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.55 (1H, m), 6.23 (1H, dt, $J=16.0$, 6.0), 6.42 (1H, d, $J=16.0$), 6.86 (1H, t, $J=7.5$), 6.93-6.99 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J=9.0$), 7.24-7.30 (2H, m), 7.33 (1H, dd, $J=9.0$, 2.5), 7.41 (1H, t, $J=7.5$), 7.49-7.58 (4H, m).

参考例 3 4

3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例8で得られた3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(1.00g)をN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、氷冷下、ブROMO酢酸メチル(0.43ml)及び炭酸カリウム(0.81g)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物1.16g(収率90%)を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.93-2.04 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.59-2.69 (2H, m), 2.73-2.83 (2H, m), 3.29 (2H, s), 3.74 (3H, s), 4.62 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J=9.0$), 8.13 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 8.31 (1H, d, $J=2.5$).

参考例35

3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例34で得られた3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(1.16g)を酢酸(30ml)に溶解し、室温ですず粉末(2.09g)を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール=25/1)で精製することにより、標記化合物0.79g(収率75%)を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.87-1.95 (2H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.43-2.53 (2H, m), 2.77-2.86 (2H, m), 3.25 (2H, s), 3.73 (3H, s), 4.17 (1H, m), 6.51 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.73 (1H, d, $J=3.0$), 6.80 (1H, d, $J=8.5$).

参考例 3 6

N- [3-クロロ-4- (1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 3 5 で得られた 3-クロロ-4- (1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン (0. 79 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0. 37 ml) 及びピリジン (0. 43 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 1. 06 g (収率 89%) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 1.90-1.99 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.53-2.62 (2H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.41 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=9.0$), 7.20 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.39 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 3 7

N- [3-クロロ-4- (1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペン-1-オール (0. 39 g)、参考例 3 6 で得られた N- [3-クロロ-4- (1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 06 g) 及びトリフェニルホスフィン (0. 74 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 44 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 1. 70 g (収率定量的) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.90-1.99 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.54-2.63 (2H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.45 (1H, m), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.92 (1H, d, $J=9.0$), 7.31 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.40 (1H, t, $J=8.0$), 7.44-7.58 (4H, m).

参考例 38

N-〔4-（1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ）-3-クロロフェニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 10 で得られた 4-（1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ）-3-クロロアニリン（650mg）をジクロロメタン（20ml）に溶解し、氷冷下、クロロホルム酢酸エチル（0.33ml）及びピリジン（0.39ml）を滴下した後、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルのみ～酢酸エチル/メタノール=10/1）で精製することにより、標記化合物 773mg（収率 76%）を橙色油状物質として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 1.82-1.98 (4H, m), 2.13 (3H, s), 3.47 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.60 (1H, m), 6.94 (1H, d, $J=9.0$), 7.23 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.41 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 39

N-〔4-（1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ）-3-クロロフェニル〕-N-〔3-（3-シアノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-（3-シアノフェニル）-2-（E）-プロペン-1-オール（323mg）、参考例 38 で得られた N-〔4-（1-アセチルピペリジン-4-

イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル (773 mg) 及びトリフェニルホスフィン (581 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.34 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチルのみ ~ 酢酸エチル/メタノール = 9/1) で精製することにより、標記化合物 733 mg (収率 71%) を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.82-1.98 (4H, m), 2.12 (3H, s), 3.48 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.47 (2H, d, $J=6.5$), 4.63 (1H, m), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.42 (1H, d, $J=16.0$), 6.94 (1H, d, $J=9.0$), 7.34 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.41 (1H, t, $J=8.0$), 7.48-7.58 (4H, m).

参考例 40

4 - (1 - カルバモイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3 - クロロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) ニトロベンゼン (500 mg) を N, N - ジメチルアセトアミド (10 ml) に溶解し、氷冷下、シアン酸カリウム (790 mg) を加え、室温で一晩攪拌した後、シアン酸カリウム (790 mg) を加え、40℃で一晩攪拌した後、4N塩化水素ジオキサン溶液 (1.0 ml) を加え、さらに室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 523 mg (収率 88%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.53-1.67 (2H, m), 1.86-2.00 (2H, m), 3.18-3.31 (2H, m), 3.51-3.64 (2H, m), 4.92 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J=9.0$), 8.20 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 8.33 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 41

4 - (1 - カルバモイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロアニリン

参考例 40 で得られた 4 - (1 - カルバモイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 -

クロロニトロベンゼン (1.25 g) を酢酸 (30 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (2.47 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 20/1) で精製することにより、標記化合物 0.91 g (収率 81%) を淡橙色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.80-1.96 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.62-3.72 (2H, m), 4.33 (1H, m), 6.52 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.74 (1H, d, $J=3.0$), 6.81 (1H, d, $J=8.5$).

参考例 4 2

N- [4- (1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル]
スルファモイル酢酸エチル

参考例 4 1 で得られた 4- (1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロアニリン (907 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.45 ml) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.88 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した後、クロロスルホニル酢酸エチル (0.05 ml) を加え、さらに室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 30/1 ~ 20/1) で精製することにより、標記化合物 809 mg (収率 57%) を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 1.83-1.99 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.58 (1H, m), 6.94 (1H, d, $J=9.0$), 7.23 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.41 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 4 3

N- [4- (1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル]

—N— [3— (3—シアノフェニル) —2— (E)—プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3— (3—シアノフェニル) —2— (E)—プロペン—1—オール (322mg)、参考例42で得られたN— [4— (1—カルバモイルピペリジン—4—イルオキシ) —3—クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル (809mg) 及びトリフェニルホスフィン (610mg) をジクロロメタン (20ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.36ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝10／1) で精製することにより、標記化合物1015mg (収率94%) を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.84-1.99 (4H, m), 3.48 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.47 (2H, d, $J=6.5$), 4.62 (1H, m), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.94 (1H, d, $J=9.0$), 7.33 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.41 (1H, t, $J=8.0$), 7.49-7.57 (4H, m).

参考例44

3—クロロ—4— (1—メタンスルホニルピペリジン—4—イルオキシ) ニトロベンゼン

参考例8で得られた3—クロロ—4— (ピペリジン—4—イルオキシ) ニトロベンゼン (1.00g) をジクロロメタン (20ml) に懸濁し、氷冷下、メタンスルホニルクロリド (0.33ml) 及びトリエチルアミン (1.09ml) を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／1) で精製することにより、標記化合物0.96g (収率73%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.06-2.14 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.29 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.82 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J=9.0$), 8.16 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 8.33 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 4 5

3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン

参考例 4 4 で得られた 3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (955 mg) を酢酸 (30 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (1690 mg) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=5/3) で精製することにより、標記化合物 737 mg (収率 85%) を黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.92-2.08 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.33-3.45 (4H, m), 4.38 (1H, m), 6.54 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.74 (1H, d, $J=3.0$), 6.80 (1H, d, $J=8.5$).

参考例 4 6

N-[3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 4 5 で得られた 3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン (737 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.33 ml) 及びピリジン (0.39 ml) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=3/2) で精製することにより、標記化合物 805 mg (収率 73%) を桃色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.26 (3H, t, $J=7.0$), 1.96-2.10 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.31 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.62 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J=9.0$), 7.23 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.42 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 47

N- [4- (1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル]
-N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸
エチル

参考例 2 で得られた 3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペン-1-オール (296 mg)、参考例 46 で得られた N- [3-クロロ-4- (1-メタンシルホニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (805 mg) 及びトリフェニルホスフィン (560 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.33 ml) を滴下した後、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル = 20/1 ~ 10/1) で精製することにより、標記化合物 835 mg (収率 79%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.96-2.09 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.47 (2H, d, $J=6.5$), 4.65 (1H, m), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.42 (1H, d, $J=16.0$), 6.94 (1H, d, $J=9.0$), 7.35 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.41 (1H, t, $J=7.5$), 7.50-7.55 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 48

3-クロロ-4- [1- (2-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] ニトロベン
ゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (3.00 g) をピリジン (30 ml) に懸濁し、室温で 2-ブロモピリジン (1.25 ml) を加えた後、150℃で 16 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/2) で精製することにより、標記化合物 0.80 g (収率 2

0 %) を黄色固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.93-2.06 (2H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 3.60-3.72 (2H, m), 3.79-3.90 (2H, m), 4.79 (1H, m), 6.64 (1H, dd, $J=7.0, 5.0$), 6.71 (1H, d, $J=8.5$), 7.04 (1H, d, $J=9.0$), 7.50 (1H, m), 8.16 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.20 (1H, dd, $J=5.0, 2.0$), 8.32 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 4 9

3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン

参考例 4 8 で得られた 3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン (796 mg) を酢酸 (40 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (1420 mg) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/1) で精製することにより、標記化合物 680 mg (収率 94 %) を淡赤紫色油状物質として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.83-1.95 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.34 (1H, m), 6.53 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.59 (1H, dd, $J=7.0, 5.5$), 6.69 (1H, d, $J=8.5$), 6.74 (1H, d, $J=3.0$), 6.85 (1H, d, $J=8.5$), 7.47 (1H, m), 8.19 (1H, m).

参考例 5 0

N-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 4 9 で得られた 3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン (680 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.32 ml) 及びピリジン (0.36 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減

圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝１／１）で精製することにより、標記化合物 ８５８ｍｇ（収率 ８５％）を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.86 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.58 (1H, m), 6.61 (1H, m), 6.70 (1H, d, $J=8.5$), 6.97 (1H, d, $J=9.0$), 7.23 (1H, dd, $J=9.0$, 2.5), 7.40 (1H, d, $J=2.5$), 7.48 (1H, m), 8.19 (1H, m).

参考例 5 1

N-〔3-クロロ-4-〔1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕-N-〔3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (316mg)、参考例 50 で得られた N-〔3-クロロ-4-〔1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル (858mg) 及びトリフェニルホスフィン (590mg) をジクロロメタン (20ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.35ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１０／１）で精製することにより、標記化合物 1100mg（収率 98％）を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.84 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.47 (2H, d, $J=6.5$), 4.61 (1H, m), 6.23 (1H, dt, $J=16.0$, 6.5), 6.42 (1H, d, $J=16.0$), 6.61 (1H, dd, $J=7.0$, 5.0), 6.69 (1H, d, $J=8.5$), 6.97 (1H, d, $J=9.0$), 7.33 (1H, dd, $J=9.0$, 2.5), 7.41 (1H, t, $J=8.0$), 7.48 (1H, m), 7.50-7.58 (4H, m), 8.19 (1H, m).

参考例 5 2

3-クロロ-4-〔1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ〕ニトロベン

ゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (2.72 g)、3-ブロモピリジン (2.01 g)、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ) ビフェニル (0.32 g)、トリス(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0.49 g)、及び *t*-ブトキシナトリウム (1.22 g) をトルエン (30 ml) に懸濁した後、70℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物をろ去し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ジクロロメタン/メタノール=9/1)で精製することにより、標記化合物 1.56 g (収率 44%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.03-2.22 (4H, m), 3.31 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.77 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J=9.0$), 7.18 (1H, dd, $J=8.5, 4.5$), 7.24 (1H, m), 8.12 (1H, dd, $J=4.5, 1.5$), 8.16 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.32 (1H, d, $J=3.0$), 8.36 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 5 3

3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ] アニリン

参考例 5 2 で得られた 3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ] ニトロベンゼン (1.54 g) を酢酸 (30 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (2.74 g) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ジクロロメタン/メタノール=9/1)で精製することにより、標記化合物 1.39 g (収率 99%) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.92-2.11 (4H, m), 3.14 (2H, m), 3.56 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.53 (1H, dd, $J=9.0, 2.0$), 6.74 (1H, d, $J=2.0$), 6.84 (1H, d, $J=9.0$),

7.16 (1H, dd, J=8.5, 4.5), 7.21 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=4.5), 8.34 (1H, d, J=2.5).

参考例 5 4

N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 5 3 で得られた 3-クロロ-4- [1- (3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] アニリン (1.38 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.93 g) のジクロロメタン (5 ml) 溶液及びピリジン (0.37 ml) を滴下した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=9/1) で精製することにより、標記化合物 1.61 g (収率 78%) を淡茶色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.97-2.15 (4H, m), 3.24 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.56 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.18 (1H, dd, J=8.5, 4.0), 7.21-7.28 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=2.5), 8.10 (1H, d, J=4.0), 8.35 (1H, s).

参考例 5 5

N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペン-1-オール (294 mg)、参考例 5 4 で得られた N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル (840 mg) 及びトリフェニルホスフィン (630 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.38 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=97/3) で精製することにより、標記化合物 20

60 mg (収率定量的) を黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.97-2.16 (4H, m), 3.25 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.47 (2H, d, $J=6.5$), 4.60 (1H, m), 6.23 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.42 (1H, d, $J=16.0$), 6.97 (1H, d, $J=9.0$), 7.34 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.41 (1H, t, $J=8.0$), 7.44-7.71 (6H, m), 8.10 (1H, m), 8.35 (1H, m).

参考例 56

3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (3.00 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、室温で 4-ブromopiperidine (2.50 g) 及び N-メチルモルホリン (5.14 ml) を加えた後、150℃で7時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=30/1~10/1) で精製することにより、標記化合物 1.27 g (収率 33%) を濃黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.98-2.14 (4H, m), 3.46-3.55 (2H, m), 3.58-3.67 (2H, m), 4.83 (1H, m), 6.72 (2H, d, $J=6.5$), 7.03 (1H, d, $J=9.0$), 8.16 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.28 (2H, d, $J=6.5$), 8.32 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 57

3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] アニリン

参考例 56 で得られた 3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] ニトロベンゼン (1.26 g) を酢酸 (50 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (2.24 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を

無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝10／1～1／1）で精製することにより、標記化合物0.85g（収率74％）を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.85-2.05 (4H, m), 3.30-3.38 (2H, m), 3.65-3.73 (2H, m), 4.37 (1H, m), 6.54 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.69 (2H, dd, $J=5.0, 1.5$), 6.74 (1H, d, $J=3.0$), 6.83 (1H, d, $J=8.5$), 8.25 (2H, dd, $J=5.0, 1.5$).

参考例 58

N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例57で得られた3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン(854mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.40ml)及びピリジン(0.45ml)を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで2回抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝5／1～2／1）で精製することにより、標記化合物888mg（収率70％）を黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33 (3H, t, $J=7.0$), 1.94-2.07 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.65 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.0$), 4.63 (1H, m), 6.72 (2H, dd, $J=5.0, 1.5$), 6.96 (1H, d, $J=9.0$), 7.25 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.43 (1H, d, $J=2.5$), 8.26 (2H, dd, $J=5.0, 1.5$).

参考例 59

N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール(327mg)、参考例58で得られたN-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル(887mg)及びトリフェニルホスフィン(620mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.36ml)を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=20/1~10/1)で精製することにより、標記化合物637mg(収率55%)を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.97-2.07 (4H, m), 3.45 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.65 (1H, m), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.42 (1H, d, $J=16.0$), 6.70 (2H, d, $J=6.5$), 6.96 (1H, d, $J=9.0$), 7.34 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.41 (1H, t, $J=7.5$), 7.53 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J=2.5$), 8.27 (2H, d, $J=6.5$).

参考例60

3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン

参考例8で得られた3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(2.50g)をエタノール(30ml)に溶解し、室温で2-クロロピリミジン(1.12g)を加えた後、30℃で8時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、析出した結晶をろ取することにより、標記化合物及び2-クロロピリミジンの混合物を得た。これにジクロロメタンを加え、不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物1.29g(収率39%)を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.92-4.00 (2H, m), 4.00-4.08 (2H, m), 4.82 (1H, m), 6.51 (1H, t, $J=5.0$), 7.04 (1H, d, $J=9.0$), 8.16 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.32 (1H, d, $J=3.0$), 8.33 (2H, d, $J=5.0$).

参考例61

3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン

参考例60で得られた3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン(1.29g)を酢酸(40ml)に溶解し、室温ですず粉末(2.28g)を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=2/1)で精製することにより、標記化合物1.01g(収率86%)を褐色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.80-1.90 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.37 (1H, m), 6.46 (1H, t, $J=4.5$), 6.53 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.74 (1H, d, $J=3.0$), 6.85 (1H, d, $J=8.5$), 8.30 (2H, d, $J=4.5$).

参考例62

N-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例61で得られた3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン(1.01g)をジクロロメタン(30ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.47ml)及びピリジン(0.53ml)を滴下した後、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1)で精製することにより、標記化合物1.29g(収率85%)を淡褐色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.85 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.09 (2H, m), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.61 (1H, m), 6.48 (1H, t, $J=4.5$), 6.98 (1H, d, $J=9.0$), 7.23 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.41 (1H, d, $J=2.5$), 8.32 (2H, d, $J=4.5$).

参考例 6 3

N- [3-クロロ-4- [1- (2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペン-1-オール (0. 47 g)、参考例 6 2 で得られた N- [3-クロロ-4- [1- (2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 29 g) 及びトリフェニルホスフィン (0. 89 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 52 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル=9/1) で精製することにより、標記化合物 1. 59 g (収率 94%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.87 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.06 (2H, m), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.47 (2H, d, $J=6.5$), 4.64 (1H, m), 6.23 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.43 (1H, d, $J=16.0$), 6.48 (1H, t, $J=4.5$), 6.98 (1H, d, $J=9.0$), 7.34 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.41 (1H, t, $J=8.0$), 7.50-7.55 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=2.5$), 7.57 (1H, s), 8.31 (2H, d, $J=4.5$).

参考例 6 4

3-クロロ-4- [1- (3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (1. 00 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、室温で 3- (ブromoメチル) ピリジン 臭化水素酸塩 (1. 08 g) 及び炭酸カリウム (1. 08 g) を加えた後、同温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶

出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝２５／１）で精製することにより、標記化合物 ０．９８ｇ（収率７２％）を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.39-2.49 (2H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.60 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=9.0$), 7.27 (1H, dd, $J=8.0, 5.0$), 7.68 (1H, d, $J=8.0$), 8.12 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.30 (1H, d, $J=3.0$), 8.52 (1H, dd, $J=5.0, 1.5$), 8.56 (1H, d, $J=1.5$).

参考例 6 5

３-クロロ-４-[１-(３-ピリジルメチル) ピペリジン-４-イルオキシ] アニリン

参考例 6 4 で得られた ３-クロロ-４-[１-(３-ピリジルメチル) ピペリジン-４-イルオキシ] ニトロベンゼン（９８０ｍｇ）を酢酸（５０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（１６７０ｍｇ）を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで３回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１０／１～５／１）で精製することにより、標記化合物 ８７４ｍｇ（収率９８％）を淡黄色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.51 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.72 (1H, d, $J=3.0$), 6.80 (1H, d, $J=8.5$), 7.27 (1H, m), 7.70 (1H, d, $J=7.5$), 8.51 (1H, d, $J=6.5$), 8.55 (1H, s).

参考例 6 6

N-[３-クロロ-４-[１-(３-ピリジルメチル) ピペリジン-４-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 6 5 で得られた ３-クロロ-４-[１-(３-ピリジルメチル) ピペリジン-４-イルオキシ] アニリン（８７４ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷

冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（0.39 ml）及びピリジン（0.44 ml）を滴下した後、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝20／1～10／1）で精製することにより、標記化合物770 mg（収率60%）を黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33 (3H, t, $J=7.0$), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.0$), 4.39 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=9.0$), 7.20 (1H, dd, $J=9.0$, 2.5), 7.27 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J=2.5$), 7.69 (1H, d, $J=7.5$), 8.51 (1H, d, $J=3.5$), 8.56 (1H, s).

参考例 67

N-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール（275 mg）、参考例66で得られたN-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル（770 mg）及びトリフェニルホスフィン（520 mg）をジクロロメタン（20 ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（0.30 ml）を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝10／1～5／1）で精製することにより、標記化合物949 mg（収率95%）を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.42 (1H, m), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 6.22 (1H, dt, $J=16.0$, 6.5), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.92 (1H, d, $J=9.0$), 7.26 (1H, dd, $J=7.5$, 5.0), 7.30 (1H, dd, $J=9.0$,

2.5), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.48-7.54 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, dd, J=5.0, 1.5), 8.55 (1H, d, J=1.5).

参考例 6 8

4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロアニリン

参考例 3 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロニトロベンゼン (2.40 g) を酢酸 (50 ml) に溶解し、室温で亜鉛粉末 (5.60 g) を 4 回に分けて加え、同温で 2 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製することにより、標記化合物 1.99 g (収率 87%) を橙色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.31 (2H, m), 3.72 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=9.0).

参考例 6 9

N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 6 8 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロアニリン (1.50 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.74 ml) 及びピリジン (0.56 ml) を滴下した後、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/2) で精製することにより、標記化合物 1.19 g (収率 54%) を淡赤色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.79-1.92 (4H, m), 3.46 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.52 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.22 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

参考例 70

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.40 g)、参考例 69 で得られた N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル (1.19 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.79 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.50 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル = 10/1) で精製することにより、標記化合物 1.20 g (収率 78%) を淡赤色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.47 (9H, s), 1.79-1.92 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.47 (2H, d, $J=6.5$), 4.55 (1H, m), 6.23 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.94 (1H, d, $J=9.0$), 7.32 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 7.41 (1H, t, $J=7.5$), 7.50-7.58 (4H, m).

参考例 71

N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 70 で得られた N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (1.25 g) をエタノール (15 ml) に溶解し、室温で 4N 塩化水素ジオキサン溶液 (15 ml) を加えた後、同温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 1.10 g (収率定量的) を淡黄色油状

物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.76-1.88 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 4.50 (1H, m), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.93 (1H, d, $J=9.0$), 7.32 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.40 (1H, t, $J=8.0$), 7.49-7.59 (4H, m).

参考例 7 2

N-〔3-クロロ-4-〔1-(4-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕-N-〔3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 7 1 で得られた N-〔4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル〕-N-〔3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル (1.10 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、室温で 4-(ブロモメチル)ピリジン 臭化水素酸塩 (0.59 g) 及び炭酸カリウム (0.59 g) を加えた後、同温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 10/1) で精製することにより、標記化合物 0.97 g (収率 75%) を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.86-1.95 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.92 (1H, d, $J=9.0$), 7.28 (2H, d, $J=6.0$), 7.31 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.40 (1H, t, $J=8.0$), 7.49-7.54 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J=2.5$), 7.55 (1H, s), 8.54 (2H, d, $J=6.0$).

参考例 7 3

2-(2-ブロモエチル)ピリジン

2-ピリジンエタノール (1.00 ml) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、室温で、トリフェニルホスフィン (3.51 g) 及び四臭化炭素 (4.44 g) を加えた後、同温で一晩攪拌した。反応液にエーテルを加えて不溶物をろ去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/3) で精製することにより、標記化合物 1.30 g (収率 78%) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.34 (2H, t, $J=7.0$), 3.78 (2H, t, $J=7.0$), 7.15-7.23 (2H, m), 7.64 (1H, m), 8.57 (1H, m).

参考例 7 4

3-クロロ-4-[1-[2-(2-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (1.50 g) を N,N -ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、室温で、参考例 7 3 で得られた 2-(2-ブロモエチル)ピリジン (1.30 g) 及び炭酸カリウム (1.21 g) を加えた後、同温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 10/1 ~ 5/1) で精製することにより、標記化合物 1.57 g (収率 74%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.89-2.00 (2H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.01 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.99 (1H, d, $J=9.0$), 7.13 (1H, dd, $J=7.5, 5.0$), 7.20 (1H, d, $J=8.0$), 7.61 (1H, m), 8.13 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.30 (1H, d, $J=3.0$), 8.53 (1H, d, $J=5.0$).

参考例 7 5

3-クロロ-4-[1-[2-(2-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン

参考例 7 4 で得られた 3-クロロ-4-[1-[2-(2-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン (1.57 g) を酢酸 (50 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (2.58 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 5 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=5/1~1/1) で精製することにより、標記化合物 1.26 g (収率 87%) を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.82-1.94 (2H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.81 (2H, m), 2.89 (2H, m), 3.02 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.51 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.73 (1H, d, $J=3.0$), 6.81 (1H, d, $J=8.5$), 7.12 (1H, dd, $J=7.5, 5.0$), 7.20 (1H, d, $J=8.0$), 7.60 (1H, m), 8.52 (1H, d, $J=5.0$).

参考例 7 6

N-[3-クロロ-4-[1-[2-(2-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 7 5 で得られた 3-クロロ-4-[1-[2-(2-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン (1.26 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.54 ml) 及びピリジン (0.61 ml) を滴下した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=10/1~5/1) で精製することにより、標記化合物 1.50 g (収率 82%) を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33 (3H, t, $J=7.0$), 1.86-1.97 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.77-2.92 (4H, m), 3.03 (2H, m), 3.92 (2H, s),

4.29 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.13 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.17-7.24 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=2.5), 7.61 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=5.0).

参考例 7 7

N- [3-クロロ-4- [1- [2- (2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペン-1-オール (0.52 g)、参考例 7 6 で得られた N- [3-クロロ-4- [1- [2- (2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル (1.50 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.98 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.57 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=30/1~10/1) で精製することにより、標記化合物 1.73 g (収率 89%) を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.98 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.78-2.92 (4H, m), 3.03 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.12 (1H, m), 7.20 (1H, d, J=8.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.55 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.60 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=4.5).

参考例 7 8

3-クロロ-4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (4.00 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (70 ml) に溶解し、室温で、シ

クロペンチルブロミド (1.96 ml) 及び炭酸カリウム (3.23 g) を加えた後、100℃で7時間攪拌した。反応の進行が遅いため、シクロペンチルブロミド (0.70 ml) を加えた後、さらに100℃で2時間、120℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=30/1~10/1) で精製することにより、標記化合物 2.35 g (収率46%) を褐色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.37-1.48 (2H, m), 1.50-1.61 (2H, m), 1.65-1.76 (2H, m), 1.85-2.00 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.57 (1H, m), 2.75 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J=9.0$), 8.13 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.30 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 79

3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン

参考例 78 で得られた 3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (2.35 g) を酢酸 (50 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (4.29 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで5回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=5/1~1/1) で精製することにより、標記化合物 1.97 g (収率92%) を淡褐色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.48-1.61 (2H, m), 1.61-1.78 (4H, m), 1.86-2.02 (4H, m), 2.06-2.19 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.94 (2H, m), 4.29 (1H, m), 6.52 (1H, dd, $J=8.5, 2.5$), 6.73 (1H, d, $J=2.5$), 6.79 (1H, d, $J=8.5$).

参考例 80

N-[3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニ

ル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 79 で得られた 3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン (1.97 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.94 ml) 及びピリジン (1.08 ml) を滴下した後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 25/1 ~ 10/1) で精製することにより、標記化合物 1.09 g (収率 37%) を淡褐色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33 (3H, t, $J=7.0$), 1.38-1.62 (4H, m), 1.62-1.77 (2H, m), 1.80-1.96 (4H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.59 (1H, m), 2.79 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.0$), 4.39 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=9.0$), 7.20 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.39 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 81

N-[3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.39 g)、参考例 80 で得られた N-[3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (1.09 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.77 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.45 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 10/1 ~ 5/1) で精製することにより、標記化合物 1.30 g (収率 91%) を黄褐色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.40-1.61 (4H, m), 1.64-1.80 (2H, m), 1.83-1.99 (4H, m), 1.99-2.14 (2H, m), 2.40-2.68 (3H, m),

2.68-2.87 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.55 (3H, m), 7.56 (1H, s).

参考例 8 2

1-*t*-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-ピペリドン エチレン ケタール

4-ピペリドン エチレン ケタール (9.6 g) をアセトン (100 ml) に溶解し、氷冷下、ジ-*t*-ブチルジカーボネート (16.0 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエーテルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン エチレン ケタール (17.4 g) を淡黄色固体として得た。

次いで、これをエーテル (200 ml) に溶解し、-78℃で、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン (13.0 ml) 及び1*N* *s*-ブチルリチウム (シクロヘキサン及びヘキサン混合溶液) (88.0 ml) を滴下した後、-30℃で30分間攪拌した。反応液を再び-78℃まで冷却した後、ヨウ化メチルを加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を注いだ後、エーテルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=9/1) で精製することにより、標記化合物 6.0 g (収率 34%) を無色油状物質として得た。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.23 (3H, d, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.55-1.70 (4H, m), 1.85-1.90 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.90-4.05 (4H, m), 4.47 (1H, m).

参考例 8 3

1-*t*-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-ピペリドン

参考例 8 2 で得られた 1-*t*-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-ピペリドン エチレン ケタール (6.00 g) をアセトン (150 ml) に溶解し、氷冷下、*p*-トルエンスルホン酸 1水和物 (4.40 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を

酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 2.40 g (収率 48%) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.18 (3H, d, $J=7.0$), 1.49 (9H, s), 2.20-2.30 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.65-2.70 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m).

参考例 8 4

1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (1.30 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁し、氷冷下、参考例 8 3 で得られた 1-*t*-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-ピペリドン (2.40 g) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10 水和物を加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製することにより、標記化合物の低極性化合物 0.95 g (収率 39%) 及び高極性化合物 1.02 g (収率 42%) をそれぞれ黄色油状物質として得た。

高極性化合物の ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.14 (3H, d, $J=7.0$), 1.30-1.40 (1H, m), 1.45-1.55 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.80-1.85 (1H, m), 1.90-1.95 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m).

低極性化合物の ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33 (3H, d, $J=7.0$), 1.46 (9H, s), 1.60-1.75 (3H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.80-3.85 (1H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m).

参考例 8 5

4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-2-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン

参考例 8 4 で得られた 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-メチル

ピペリジンの高極性化合物 (1.02 g)、2-クロロ-4-ニトロフェノール (0.83 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.62 g) をジクロロメタン (60 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.97 ml) を滴下した後、室温で8時間攪拌した。反応の進行が遅いため、トリフェニルホスフィン (1.62 g) 及びアゾジカルボン酸ジエチル (0.97 ml) を加え、さらに室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製することにより、標記化合物 1.15 g (収率 7.6%) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.35 (3H, d, $J=7.0$), 1.48 (9H, s), 1.75-1.85 (1H, m), 1.95-2.05 (3H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=9.0$), 8.15 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 8.32 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 8 6

3-クロロ-4-(1, 2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン

参考例 8 5 で得られた 4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-2-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン (1.15 g) を 90%ギ酸 (3.10 g) に懸濁し、37%ホルマリン (2.50 g) を加え、100℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=9/1) で精製することにより、標記化合物 0.80 g (収率 90%) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.18 (3H, d, $J=6.0$), 1.64 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.05-2.25 (4H, m), 2.32 (3H, s), 3.00 (1H, m), 4.39 (1H, m), 6.99 (1H, d, $J=9.0$), 8.12 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 8.30 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 8 7

3-クロロ-4-(1, 2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン

参考例 86 で得られた 3-クロロ-4-(1, 2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (800 mg) を酢酸 (20 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (1700 mg) を加え、同温で 4 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸カリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 690 mg (収率 96%) を赤褐色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.13 (3H, d, $J=6.0$), 1.52 (1H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 1.90-2.15 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.93 (1H, m), 3.95 (1H, m), 6.50 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.72 (1H, d, $J=3.0$), 6.83 (1H, d, $J=8.5$).

参考例 88

N-[3-クロロ-4-(1, 2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 87 で得られた 3-クロロ-4-(1, 2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン (690 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.40 ml) 及びピリジン (0.25 ml) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 9/1 ~ 3/1) で精製することにより、標記化合物 800 mg (収率 73%) を黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.18 (3H, t, $J=7.0$), 1.26 (3H, m), 1.55-1.70 (1H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.55-2.75 (3H, m), 2.80-3.30 (3H, m), 4.11 (2H, q, $J=7.0$), 4.20 (2H, s), 4.45-4.55 (1H, m), 7.17 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.27 (1H, d, $J=9.0$), 7.29 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 89

N-[3-クロロ-4-(1, 2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル] スルファモイル酢酸

エチル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペン - 1 - オール (320 mg)、参考例 88 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - (1, 2 - ジメチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (800 mg) 及びトリフェニルホスフィン (680 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.40 ml) を滴下した後、室温で 4 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル = 4/1 ~ ジクロロメタン/メタノール = 9/1) で精製することにより、標記化合物 1100 mg (収率定量的) を黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.14 (3H, d, $J=6.0$), 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.50-1.65 (1H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 1.95-2.20 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.95 (1H, m), 3.98 (2H, s), 4.21 (1H, m), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.94 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m).

参考例 90

インドリジン - 7 - オール

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (2.30 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁し、氷冷下、ヘテロサイクルズ, 第 43 巻, 第 1391 頁 (1996 年) [Heterocycles, 43, 1391 (1996)] に記載の方法に従い 4, 4 - ジエトキシブチルアミン及びジエチル 1, 3 - アセトンジカルボキシレートより合成されたインドリジン - 7 - オン (2.80 g) を滴下した後、同温で 1 時間撹拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10水和物を加え、さらに室温で 1 時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 4/1) で精製することにより、標記化合物 1.70 g (収率 59%) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.24 (1H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 1.55-1.80

(2H, m), 1.80-2.00 (4H, m), 2.00-2.15 (3H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.65 (1H, m).

参考例 9 1

3-クロロ-4-メトキシメトキシアニリン

2-クロロ-4-ニトロフェノール (5.2 g) を N, N-ジメチルホルムアムド (50 ml) に溶解し、氷冷下、メトキシメトキシクロリド (2.7 ml) 及びトリエチルアミン (5.0 ml) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、3-クロロ-4-メトキシメトキシニトロベンゼン (8.1 g) を黄色油状物質として得た。

次いで、これをアセトン (100 ml) 及び水 (100 ml) の混合溶媒に溶解し、室温で、亜鉛粉末 (9.8 g) 及び塩化アンモニウム (8.0 g) を加えた後、60℃ で 40 分間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 5.4 g (収率 96%) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.53 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=8.5$, 3.0), 6.73 (1H, d, $J=3.0$), 6.98 (1H, d, $J=8.5$).

参考例 9 2

N-(3-クロロ-4-メトキシメトキシフェニル)スルファモイル酢酸エチル

参考例 9 1 で得られた 3-クロロ-4-メトキシメトキシアニリン (5.4 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (4.7 ml) 及びピリジン (2.9 ml) を滴下した後、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン/メタノール = 19/1) で精製することにより、標記化合物 8.0 g (収率 82%) を赤褐色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 3.52 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 5.24 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.41 (1H, m).

参考例 9 3

N-[3-クロロ-4-メトキシメトキシフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (1.6 g)、参考例 9 2 で得られた N-(3-クロロ-4-メトキシメトキシフェニル)スルファモイル酢酸エチル (3.4 g) 及びトリフェニルホスフィン (3.2 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1.9 ml) を滴下した後、室温で 40 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル = 1/9) で精製することにより、標記化合物 3.9 g (収率 81%) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 3.51 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.47 (2H, d, $J=6.5$), 5.25 (2H, s), 6.22 (1H, dt, $J=15.5, 6.5$), 6.42 (1H, d, $J=15.5$), 7.20 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

参考例 9 4

N-[3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 9 3 で得られた N-[3-クロロ-4-メトキシメトキシフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (3.9 g) を酢酸エチル (50 ml) 及びジオキサン (50 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (25 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 3.6 g (収率定量的) を黄色油状物質として得

た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 6.22 (1H, dt, $J=16.0$, 6.5), 6.40 (1H, d, $J=16.0$), 7.03 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

参考例 9 5

N-[3-クロロ-4-(インドリジン-7-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 9 4 で得られた N-[3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (2.0 g)、参考例 9 0 で得られたインドリジン-7-オール (1.7 g) 及びトリフェニルホスフィン (3.2 g) をジクロロメタン (60 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1.9 ml) を滴下した後、室温で 6 時間攪拌した。反応の進行が遅いため、トリフェニルホスフィン (3.2 g) 及びアゾジカルボン酸ジエチル (1.9 ml) を加えた後、さらに同温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール=2/1) で精製することにより、標記化合物 0.6 g を橙色油状物質の不純物混入物として得た。

参考例 9 6

N-(4-メトキシメトキシフェニル)スルファモイル酢酸エチル

4-メトキシメトキシアニリン (20.9 g) をジクロロメタン (400 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (18.0 ml) 及びピリジン (33 ml) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製することにより、標記化合物 28.0 g (収率 67%) を褐色油状物質として得た。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33 (3H, t, $J=7.0$), 3.48 (3H, s), 3.90 (2H, s),

4.29 (2H, q, J=7.0), 5.16 (2H, s), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.28 (2H, d, J=9.0).

参考例 9 7

N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-(4-メトキシメトキシフェニル)スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.53 g)、参考例 9 6 で得られた N-(4-メトキシメトキシフェニル)スルファモイル酢酸エチル (1.00 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.12 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.66 ml) を滴下した後、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製することにより、標記化合物 1.38 g (収率 94%) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.37 (3H, t, J=7.0), 3.48 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.32 (2H, q, J=7.0), 4.49 (2H, d, J=6.0), 5.18 (2H, s), 6.25 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 7.06 (2H, d, J=9.0), 7.40 (1H, t, J=7.0), 7.41 (2H, d, J=9.0), 7.52 (1H, d, J=7.0), 7.54 (1H, d, J=7.0), 7.56 (1H, s).

参考例 9 8

N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)スルファモイル酢酸エチル

参考例 9 7 で得られた N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-(4-メトキシメトキシフェニル)スルファモイル酢酸エチル (10.7 g) を酢酸エチル (120 ml) に溶解し、氷冷下、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (80 ml) を加えた後、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することにより、標記化合物 9.1 g (収率 95%) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.35 (3H, t, $J=7.0$), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.46 (2H, d, $J=6.0$), 6.23 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.39 (1H, d, $J=16.0$), 6.84 (2H, d, $J=9.0$), 7.34 (2H, d, $J=9.0$), 7.39 (1H, t, $J=7.5$), 7.50 (2H, m), 7.54 (1H, s).

参考例 99

N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 98 で得られた N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)スルファモイル酢酸エチル (700mg)、4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン (410mg) 及びトリフェニルホスフィン (920mg) をジクロロメタン (20ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.55ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン (410mg)、トリフェニルホスフィン (920mg) 及びアゾジカルボン酸ジエチル (0.55ml) を加えた後、さらに同温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール=2/1~1/1) で精製することにより、標記化合物 690mg (収率 79%) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.35 (3H, t, $J=7.0$), 1.70-1.90 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.65-2.75 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.25-4.35 (1H, m), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.47 (2H, d, $J=6.5$), 6.23 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.40 (1H, d, $J=16.0$), 6.90 (2H, d, $J=9.0$), 7.35-7.45 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=9.0$), 7.45-7.55 (3H, m).

参考例 100

4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルニトロベンゼン

1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (1.45g)、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第63巻、第4199頁 (1998年) [J. Org.

Chem., 63, 4199 (1998)]に記載の方法に従い 3-トリフルオロメチルニトロベンゼンより合成された 2-トリフルオロメチル-4-ニトロフェノール (1.38 g) 及びトリフェニルホスフィン (2.27 g) をジクロロメタン (65 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1.4 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン) で精製することにより、標記化合物 2.28 g (収率 88%) を淡黄色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.49 (9H, s), 1.88-1.99 (4H, m), 3.51 (2H, m), 3.64 (2H, m), 4.83 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J=9.0$), 8.41 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.53 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 101

4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルニトロベンゼン

参考例 100 で得られた 4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルニトロベンゼン (2.45 g) を 90% ギ酸 (8.80 g) に懸濁し、37% ホルマリン (5.50 g) を加え、100℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=10/1) で精製することにより、標記化合物 1.82 g (収率 95%) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.94-2.02 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.40-2.53 (2H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 4.68 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J=9.0$), 8.39 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.51 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 102

4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルアニリン

参考例 101 で得られた 4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルニトロベンゼン (1.82 g) をエタノール (30 ml) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0.18 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 4.5 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 10/1 ~ 1/1) で精製することにより、標記化合物 1.55 g (収率 95%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.85-2.00 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.25-2.40 (2H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.78 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.83 (1H, d, $J=8.5$), 6.91 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 103

N- [4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 102 で得られた 4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルアニリン (1.55 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.76 ml) 及びピリジン (0.91 ml) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 10/1 ~ 5/1) で精製することにより、標記化合物 2.39 g (収率定量的) を淡褐色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 2.00-2.15 (2H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.80-3.15 (4H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.72 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J=9.0$), 7.55 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.62 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 104

N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (1-

メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモ
イル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール(500mg)、参考例103で得られたN-[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル(1333mg)及びトリフェニルホスフィン(990mg)をジクロロメタン(30ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.58ml)を滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=15/1)で精製することにより、標記化合物755mg(収率43%)を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.35 (3H, t, $J=7.0$), 1.90-2.10 (4H, m), 2.33 (3H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.47 (2H, d, $J=6.5$), 4.53 (1H, m), 6.23 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.98 (1H, d, $J=9.0$), 7.41 (1H, t, $J=7.5$), 7.50-7.60 (4H, m), 7.71 (1H, d, $J=2.5$).

参考例105

4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン(50.1g)をN,N-ジメチルアセトアミド(550ml)に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム(10.5g)を加え、同温で30分間攪拌した後、4-フルオロニトロベンゼン(42.2g)のN,N-ジメチルアセトアミド(100ml)溶液を滴下し、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=13/7)で精製することにより、標記化合物75.1g(収率93%)を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.43 (9H, s), 1.76 (2H, m), 1.91 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.65 (2H, m), 4.56 (1H, m), 6.91 (2H, d, $J=9.0$), 8.15 (2H, d, $J=9.0$).

参考例 106

4-（1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）アニリン

参考例 105 で得られた 4-（1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）ニトロベンゼン（11.9 g）をメタノール（100 ml）に溶解し、パラジウム-炭素触媒（1.9 g）を加えた後、水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）で精製することにより、標記化合物 10.7 g（収率 99%）を淡赤色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (9H, s), 1.71 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.63 (2H, d, $J=8.5$), 6.76 (2H, d, $J=8.5$).

参考例 107

N-〔4-（1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 106 で得られた 4-（1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）アニリン（4.39 g）をジクロロメタン（30 ml）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（2.4 ml）及びピリジン（2.4 ml）を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／2）で精製することにより、標記化合物 4.96 g（収率 75%）を淡赤色油状物質として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.33 (3H, t, $J=7.0$), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.0$), 4.44 (1H, m), 6.89 (2H, d, $J=8.5$), 7.27 (2H, d, $J=8.5$).

参考例 108

N-〔4-（1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕-N-〔3-（3-シアノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペン-1-オール (0.80 g)、参考例 107 で得られた N- [4- (1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (2.21 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.70 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1.0 ml) を滴下した後、同温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル=10/1) で精製することにより、標記化合物 2.15 g (収率 74%) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.35 (3H, t, $J=7.0$), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.45 (1H, m), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 6.24 (1H, dt, $J=15.5, 6.0$), 6.40 (1H, d, $J=15.5$), 6.90 (2H, d, $J=8.5$), 7.39 (3H, m), 7.51 (2H, m), 7.55 (1H, s).

参考例 109

4- (1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-メチルニトロベンゼン

1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (3.62 g)、2-メチル-4-ニトロフェノール (2.55 g) 及びトリフェニルホスフィン (5.25 g) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (3.2 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン) で精製することにより、標記化合物 4.07 g を淡黄色油状物質の不純物混入物として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.48 (9H, s), 1.84 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.49 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.66 (1H, m), 6.86 (1H, d, $J=8.5$), 8.07 (2H, m).

参考例 110

4- (1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-メチルアニ

リン

参考例 109 で得られた 4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3- メチルニトロベンゼン (4. 07 g) をメタノール (40 ml) に溶解し、パラジウム- 炭素触媒 (0. 41 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル= 3/2) で精製することにより、標記化合物 2. 73 g (収率参考例 109 より 2 工程で 53%) を淡赤色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.25 (1H, m), 6.47 (1H, dd, $J=8.5, 2.5$), 6.53 (1H, d, $J=2.5$), 6.68 (1H, d, $J=8.5$).

参考例 111

N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3- メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 110 で得られた 4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3- メチルアニリン (1. 63 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0. 86 ml) 及びピリジン (0. 81 ml) を滴下した後、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル= 3/2) で精製することにより、標記化合物 1. 84 g (収率 76%) を淡褐色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 1.47 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.22 (3H, s), 3.43 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.0$), 4.48 (1H, m), 6.79 (1H, d, $J=8.0$), 7.12 (2H, m).

参考例 112

N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3- メチルフェニル] - N- [3- (3- シアノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペン - 1 - オール (0.64 g)、参考例 111 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1.84 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.26 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.76 ml) を滴下した後、同温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル = 12/1) で精製することにより、標記化合物 1.90 g (収率 79%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.47 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.21 (3H, s), 3.44 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 4.50 (1H, m), 6.24 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.80 (1H, d, $J=8.0$), 7.24 (2H, m), 7.40 (1H, t, $J=8.0$), 7.50 (1H, d, $J=7.5$), 7.52 (1H, d, $J=8.0$), 7.56 (1H, s).

参考例 113

5 - ニトロサリチル酸エチル

5 - ニトロサリチル酸 (10.8 g) をエタノール (100 ml) に溶解し、室温で濃硫酸 (92.0 g) を加えた後、7.5 時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却し、水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水、0.5 N 塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 10.7 g (収率 85%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.47 (3H, t, $J=7.0$), 4.49 (2H, q, $J=7.0$), 7.09 (1H, d, $J=9.0$), 8.33 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.79 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 114

4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - エトキシカルボニルニトロベンゼン

1-tert-butoxycarbonyl-4-hydroxypiperidine (10.2 g), 参考例 113 で得られた 5-nitrosalicylic acid ethyl (10.7 g) 及びトリフェニルホスフィン (17.3 g) をジクロロメタン (200 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (10.4 ml) を滴下した後、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、得られた黄色固体にヘキサンを加えてろ取することにより、標記化合物 12.3 g (収率 61%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.40 (3H, t, $J=7.0$), 1.47 (9H, s), 1.91 (4H, m), 3.58 (4H, m), 4.39 (2H, q, $J=7.0$), 4.79 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J=9.0$), 8.32 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.69 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 115

4-(1-tert-butoxycarbonylpiperidine-4-yl oxy)-3-carboxynitrobenzene

参考例 114 で得られた 4-(1-tert-butoxycarbonylpiperidine-4-yl oxy)-3-ethoxycarbonylnitrobenzene (1.0 g) をエタノール (10 ml) に溶解し、室温で、水酸化カリウム水溶液 (0.2 g を水 0.5 ml に溶解) を加えた後、2 時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却し、1 N 塩酸を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 0.9 g (収率 96%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.48 (9H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.87 (1H, m), 7.13 (1H, d, $J=9.0$), 8.39 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.93 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 116

4-(1-tert-butoxycarbonylpiperidine-4-yl oxy)-3-carbamoylnitrobenzene

参考例 1 1 5 で得られた 4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3- カルボキシニトロベンゼン (0. 9 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸イソブチル (0. 3 ml) 及びトリエチルアミン (0. 4 ml) を加え、同温で 1 時間攪拌した後、28% アンモニア水 (0. 2 ml) を加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール= 19/1) で精製することにより、標記化合物 0. 9 g (収率 98%) を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.81 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J=9.0$), 8.33 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 9.09 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 1 1 7

4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3- カルバモイルアニリン

参考例 1 1 6 で得られた 4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3- カルバモイルニトロベンゼン (5. 7 g) をメタノール (80 ml) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0. 6 g) を加え、水素雰囲気下、室温で 2. 5 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール= 19/1) で精製することにより、標記化合物 4. 8 g (収率 91%) を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.44 (1H, m), 6.78 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 6.84 (1H, d, $J=9.0$), 7.50 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 1 1 8

N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3- カルバモイルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 1 1 7 で得られた 4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオ

キシ) - 3 - カルバモイルアニリン (4.8 g) をジクロロメタン (80 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (2.5 ml) 及びピリジン (2.3 ml) を滴下した後、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 19/1) で精製し、得られた橙色固体にエーテルを加えてろ取することにより、標記化合物 3.7 g (収率 53%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.32 (3H, t, $J=7.0$), 1.47 (9H, s), 1.70-1.85 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.0$), 4.65 (1H, m), 7.02 (1H, d, $J=9.0$), 7.59 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.12 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 119

N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペン - 1 - オール (0.7 g)、参考例 118 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (2.0 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.5 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.9 ml) を滴下した後、室温で8時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) で精製することにより、標記化合物 2.5 g (収率 94%) を黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.53 (2H, d, $J=7.0$), 4.66 (1H, m), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 7.0$), 6.42 (1H, d, $J=16.0$), 7.01 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 8.32 (1H, m).

参考例 1 2 0

4-（1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）-3-トリフルオロメチルアニリン

参考例 1 0 0 で得られた 4-（1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）-3-トリフルオロメチルニトロベンゼン（2. 2 8 g）をメタノール（5 0 m l）に溶解し、パラジウム-炭素触媒（0. 2 0 g）を加えた後、水素雰囲気下、室温で 5 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／2）で精製することにより、標記化合物 1. 6 9 g（収率 8 0 %）を淡赤色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.76-1.88 (4H, m), 3.43 (2H, m), 3.59 (2H, m), 4.46 (1H, m), 6.78 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 6.83 (1H, d, $J=9.0$), 6.91 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 1 2 1

N-[4-（1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）-3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 1 2 0 で得られた 4-（1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）-3-トリフルオロメチルアニリン（1. 6 9 g）をジクロロメタン（2 0 m l）に溶解し、氷冷下、クロロスルホンイル酢酸エチル（0. 7 6 m l）及びピリジン（0. 4 9 m l）を滴下した後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／2）で精製することにより、標記化合物 1. 7 4 g（収率 7 3 %）を淡赤色油状物質として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 1.48 (9H, s), 1.83-1.94 (4H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 3.91 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.65 (1H, m), 6.99 (1H, d, $J=9.0$), 7.52 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.56 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 1 2 2

N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3- トリフルオロメチルフェニル] - N- [3- (3- シアノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3- (3- シアノフェニル) - 2- (E) - プロペン- 1- オール (0. 57 g)、参考例 1 2 1 で得られた N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3- トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 74 g) 及びトリフェニルホスフィン (1. 07 g) をジクロロメタン (27 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 65 ml) を滴下した後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル= 1 2 / 1) で精製することにより、標記化合物 2. 06 g (収率 93%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.35 (3H, t, $J=7.0$), 1.47 (9H, s), 1.82-1.92 (4H, m), 3.46-3.62 (4H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.48 (2H, d, $J=6.5$), 4.66 (1H, m), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.98 (1H, d, $J=7.5$), 7.41 (1H, dd, $J=8.0, 7.5$), 7.52 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J=9.0, 2.0$), 7.72 (1H, d, $J=2.0$).

参考例 1 2 3

3-クロロ-4- (トロパン- 3- イルオキシ) ニトロベンゼン

3-トロパノール (6. 7 g)、2-クロロ-4-ニトロフェノール (8. 2 g) 及びトリフェニルホスフィン (16. 1 g) をジクロロメタン (200 ml) 及びテトラヒドロフラン (50 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (9. 7 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール= 1 9 / 1) で精製することにより、標記化合物 8. 5 g (収率 60%) を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.65-1.75 (2H, m), 2.00-2.10 (4H, m), 2.15-

2.25 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 4.68 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.11 (1H, dd, J=3.0, 9.0), 8.28 (1H, d, J=3.0).

参考例 1 2 4

3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ)アニリン

参考例 1 2 3 で得られた 3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ)ニトロベンゼン (8.5 g) を酢酸 (500 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (17.0 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=3/1) で精製することにより、標記化合物 2.5 g (収率 32%) を無色固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.50-1.60 (2H, m), 1.85-1.95 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 4.23 (1H, m), 6.49 (1H, dd, J=3.0, 8.5), 6.71 (1H, d, J=3.0) 6.81 (1H, d, J=8.5).

参考例 1 2 5

N-[3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 1 2 4 で得られた 3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ)アニリン (2.5 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (1.5 ml) 及びピリジン (0.9 ml) を滴下した後、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=4/1) で精製することにより、標記化合物 3.5 g (収率 89%) を淡茶色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.05 (2H, m), 2.20-2.25 (2H, m), 2.30-2.75 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.89 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=7.0), 4.49 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=2.5, 8.5),

7.45 (1H, d, J=2.5).

参考例 1 2 6

N- [3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ) フェニル] -N- [3-(3-シアノフェニル) -2-(E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (1.4 g)、参考例 1 2 5 で得られた N- [3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (3.5 g) 及びトリフェニルホスフィン (2.9 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1.8 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=19/1~9/1) で精製することにより、標記化合物 1.3 g (収率 27%) を黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.55-1.65 (2H, m), 1.90-2.00 (4H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.37 (3H, s), 3.27 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.21 (1H, dt, J=6.5, 16.0), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

参考例 1 3 0

3-(3-シアノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペン-1-オール
ジャーナル・オブ・オーガノメタリック・ケミストリー, 第 332 巻, 第 1 頁 (1987) [J. Organomet. Chem., 332, 1 (1987)] に記載の方法に従い合成された 2-ジエチルホスホノ-2-フルオロ酢酸 (4.35 g) をテトラヒドロフラン (90 ml) に溶解し、-78℃で 1.6 N ブチルリチウムヘキサン溶液 (28 ml) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した後、3-シアノベンズアルデヒド (2.66 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を 10 分間かけて滴下し、さらに同温で 3 時間攪拌した。反応液を 0℃に昇温した後、水を加えて水層を分離し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回抽出した。全ての水層を合わせた後、濃塩酸で溶液の pH を 4 に調整し、t-

ブチルメチルエーテルで5回抽出した後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、中間体化合物(3.47 g)を白色固体として得た。

次いで、得られた中間体化合物(1.15 g)及びトリエチルアミン(0.92 ml)をジクロロメタン(10 ml)に溶解し、氷冷下、クロロ炭酸エチル(0.63 ml)を加えた後、室温で15分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え不溶物をろ去した。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をテトラヒドロフラン(10 ml)に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム水溶液(0.45 gを水5 mlに溶解)を加えた後、室温で18時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、*t*-ブチルメチルエーテルで3回抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製することにより、標記化合物0.33 g(収率31%)を無色固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 4.32 (2H, dd, $J=12.5, 5.5$), 5.82 (1H, d, $J=37.5$), 7.45 (1H, t, $J=8.0$), 7.53 (1H, d, $J=8.0$), 7.70 (1H, d, $J=8.0$), 7.81 (1H, s).

参考例 131

N-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-フルオロ-2-(*Z*)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例130で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-フルオロ-2-(*Z*)-プロペン-1-オール(0.45 g)、参考例107で得られたN-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(1.12 g)及びトリフェニルホスフィン(0.80 g)をジクロロメタン(20 ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.48 ml)を滴下した後、同温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/酢酸エチル=15/1)で精製することにより、標記化合物1.40 g(収率92%)を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.35 (3H, t, $J=7.0$), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m),

1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.54 (2H, d, J=15.0), 5.62 (1H, d, J=36.5), 6.92 (2H, d, J=9.5), 7.42 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=7.0), 7.63 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, s).

参考例 1 3 2

N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-カルバモイルフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 1 3 0 で得られた 3- (3-シアノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペン-1-オール (0.80 g)、参考例 1 1 8 で得られた N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-カルバモイルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (2.20 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.50 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.86 ml) を滴下した後、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/4~1/2) で精製することにより、標記化合物 3.40 g (収量定量的) を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.84 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 3.23-3.30 (2H, m), 3.76-3.84 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.57-4.70 (3H, m), 5.65 (1H, d, J=36.5), 7.03 (1H, d, J=9.0), 7.38-7.74 (5H, m), 8.35 (1H, d, J=3.0).

参考例 1 3 3

3- [3- [N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-カルバモイルフェニル] アミノ] -1- (E) -プロペニル] ベンゾニトリル

参考例 1 で得られた 3-シアノ桂皮アルデヒド (0.64 g)、参考例 1 1 7 で得られた 4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-カルバモイルアニリン (1.36 g) 及び粉末モレキュラーシーブス 5 A (5.06 g) をトル

エン（30 ml）に懸濁し、2.5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧下濃縮することによりイミン体を得た。

次いで、得られたイミン体をエタノール（30 ml）に懸濁し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（0.31 g）及び塩化セリウム（0.32 g）を加え、室温で一晩攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム（0.16 g）を加え、さらに室温で30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝7／3～0／10）で精製することにより、標記化合物1.77 g（収率92%）を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.68-1.79 (2H, m), 1.98-2.17 (2H, m), 3.14-3.22 (2H, m), 3.78-3.88 (2H, m), 3.99 (2H, d, $J=5.5$), 4.45 (1H, m), 6.38 (1H, dt, $J=16.0, 5.5$), 6.60 (1H, d, $J=16.0$), 6.75 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 6.89 (1H, d, $J=9.0$), 7.41 (1H, t, $J=8.0$), 7.49-7.53 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J=8.0$), 7.63 (1H, s).

参考例 134

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]
メタンスルホンアミド

参考例133で得られた3-[3-[N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンゾニトリル（0.85 g）をジクロロメタン（15 ml）に溶解し、氷冷下、メタンスルホンクロリド（0.17 ml）及びピリジン（0.29 ml）を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液にメタノール（3 ml）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝10／0～9／1）で精製することにより、標記化合物1.01 g（収量定量的）を無色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.74-1.85 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.23-3.32 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.46 (2H, d, $J = 6.5$), 4.68 (1H, m), 6.24 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.48 (1H, d, $J=16.0$), 7.02 (1H, d, $J=9.0$), 7.41 (1H, t, $J=7.5$), 7.49-7.57 (4H, m), 8.18 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 1 3 5

N- [4- (1- t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-カルバモイルフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] エタンスルホンアミド

参考例 1 3 3 で得られた 3- [3- [N- [4- (1- t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-カルバモイルフェニル] アミノ] -1- (E) -プロペニル] ベンゾニトリル (0. 9 2 g) をジクロロメタン (1 5 m l) に溶解し、氷冷下、エタンスルホンクロリド (0. 2 2 m l) 及びピリジン (0. 3 1 m l) を滴下した後、室温で一晩攪拌した後、氷冷下、エタンスルホンクロリド (0. 0 4 m l) 及びピリジン (0. 1 6 m l) を滴下した後、室温でさらに 5 時間攪拌した。反応液にメタノール (3 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン/メタノール = 1 0 / 0 ~ 9 / 1) で精製することにより、標記化合物 1. 0 8 g (9 0 %) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.42 (3H, t, $J=7.5$), 1.47 (9H, s), 1.72-1.82 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 3.08 (2H, q, $J=7.5$), 3.22-3.31 (2H, m), 3.74-3.83 (2H, m), 4.48 (2H, d, $J = 6.5$), 4.66 (1H, m), 6.24 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.44 (1H, d, $J=16.0$), 7.00 (1H, d, $J=9.0$), 7.39 (1H, t, $J=7.5$), 7.48-7.55 (4H, m), 8.16 (1H, d, $J=3.0$).

試験例 1

抗ファクターXa 活性の測定

抗ファクターXa 活性の測定は、Hara らの方法 [トロンボシス・アンド・ヘモスタシス, 第 7 1 巻, 第 3 1 4 頁 (1 9 9 4 年) [*Thromb. Haemost.*, 71, 314 (1994)]] を

一部改変して行った。0.9 %塩化ナトリウム、0.4 mM の発色基質 S-2222（第一化学薬品）および被験化合物を含む 50 mM の Tris 塩酸緩衝液（pH 8.4）を混和し、0.25 unit/ml のヒトファクター X a（コスモバイオ）を添加することにより反応を開始した。コントロール群においては、被験化合物の代わりに蒸留水を緩衝液に加えた。反応溶液（総容量 0.1 ml）は、室温で 5 分間インキュベーションした。405 nm の吸光度を 96 ウェルマイクロプレートリーダー（モデル 550、バイオラッド）で持続的に測定し、5 分間の吸光度の増加をファクター X a 活性の指標として算出した。被験化合物の抗ファクター X a 活性を評価するために、被験化合物がファクター X a 活性を 50 % 阻害する濃度（IC₅₀ 値）を求めた。

その結果、本発明の前記一般式（1）を有するベンズアミジン誘導体が、優れた活性化血液凝固第 X 因子阻害作用を有することがわかった。IC₅₀ が 15 nM 以下の化合物を、表 2 に示す。尚、表中、化合物 A は、WO 98/31661 (EP 976722) に記載の、N- [4- [1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ] フェニル] -N- [2- (3-アミジノフェノキシ) エチル] スルファモイル酢酸の 2 塩酸塩を示す。

【表 2】

実施例化合物番号	ファクター Xa 阻害活性
	[IC ₅₀ (nM)]
実施例 4	10
実施例 10	15
実施例 12	13
実施例 27	7.9
実施例 28	6.4
実施例 36	13
実施例 38	12
実施例 42	11
実施例 45	7.9
実施例 46	11
実施例 47	6.1
実施例 48	5.8
実施例 49	6.8
実施例 50	6.3

実施例 51	6.9
実施例 52	7.8
実施例 53	6.8
実施例 54	7
実施例 56	10
実施例 60	14
実施例 65	12
実施例 66	8.3
実施例 67	15
実施例 68	15
実施例 72	9.8
実施例 77	12
実施例 78	11
実施例 79	15
実施例 80	11
実施例 83	13
実施例 86	15
実施例 87	13
実施例 89	11
化合物 A	130

試験例 2

抗トリプシン活性の測定

抗トリプシン活性の測定は、Taniuchi らの方法 [トロンボシス・アンド・ヘモスタシス, 第 79 巻, 第 543 頁 (1998 年) [*Thromb. Haemost.*, 79, 543 (1998)]] を一部改変して行った。0.9 %塩化ナトリウムを含む 50 mM Tris 塩酸緩衝液 85 μ l (pH 8.4)、5 μ l の発色基質 S-2222 (終濃度 0.4 mM、第一化学薬品)、および被検化合物 5 μ l を混和し、5 μ l のウシ・トリプシン (終濃度 0.25 μ g-protein/ml、シグマ) を添加することにより反応を開始した。コントロール群においては、被検化合物の代わりに蒸留水を緩衝液に添加した。反応溶液 (総容量 0.1 ml) は室温でインキュベーションした。405 nm の吸光度を 96 ウェルマイクロプレートリーダー (モデル 550、バイオラッド) にて連続測定して、5 分間の吸光度の増加をトリプシン活性の指標として算出した。被検化合物の抗トリプシン活性を評価するために、被検化合物がトリプシン活

性を 50 %抑制するに要する濃度 (IC_{50} 値) を求めた。結果を表 3 に示す。

【表 3】

実施例化合物番号	抗トリプシン活性
	[IC_{50} (nM)]
実施例 27	540
実施例 28	650
実施例 42	7300
実施例 47	790
実施例 48	1200
実施例 49	860
実施例 50	1200
実施例 53	2100
実施例 54	2200
実施例 60	3100
実施例 65	2300
実施例 66	5600
実施例 72	4400
実施例 77	3700
実施例 78	5300
実施例 87	3500
実施例 89	2000

製剤例 1

ハードカプセル剤

50 mg の粉末状の実施例 27 の化合物、128.7 mg のラクトース、70 mg のセルロース及び 1.3 mg のステアリン酸マグネシウムを混合し、60 メッシュのふるいを通した後、この粉末を 250 mg の 3 号ゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

製剤例 2

錠剤

50 mg の粉末状の実施例 27 の化合物、124 mg のラクトース、25 mg のセルロース及び 1 mg のステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠機により打錠して、1 錠 200 mg

の錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

製剤例 3

注射剤

1.5 重量%の実施例 27 の化合物を、10 容量%のプロピレングリコール中で攪拌し、次いで、注射用水で一定容量に調整した後、滅菌して注射剤とする。

[産業上の利用可能性]

本発明の前記一般式 (1) を有する化合物、その薬理上許容される塩又はそのプロドラッグは、優れた活性化血液凝固第 X 因子阻害作用を有し、毒性も弱いため、医薬〔特に、血液凝固性疾患（例えば、脳梗塞、心筋梗塞又は末梢循環障害等の血栓性疾患）の予防薬又は治療薬（特に治療薬）〕として有用である。

本発明の一般式 (1) を有する化合物又はその薬理上許容される塩類を、上記疾患の治療薬又は予防薬として使用する場合には、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

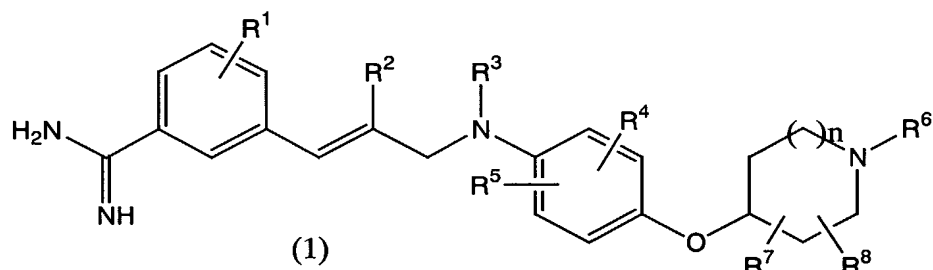
これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐酸水素カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーズワックス、ゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウ

ム；DLロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることもできる。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることもできる。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることもできる。）、乳化剤（例えば、ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土；水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムのような金属水酸化物；ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；及び、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤を挙げることもできる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることもできる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることもできる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり下限 1 mg（好適には、10 mg）、上限 1000 mg（好適には、500 mg）を、静脈内投与の場合には、1回当たり下限 0.5 mg（好適には、5 mg）、上限 500 mg（好適には、250 mg）を成人に対して、1日当たり 1 乃至 6 回症状に応じて投与することが望ましい。

請 求 の 範 囲

1. 一般式



[式中、

R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基又は水酸基を示し、

R^2 は、水素原子又はハロゲン原子を示し、

R^3 は、水素原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個の水酸基置換アルキル基、炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキル基、炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のアルキルスルホニル基、炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキルスルホニル基又は炭素数 3 乃至 8 個のカルボキシアルキルカルボニル基を示し、

R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のハロゲン置換アルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のアルコキシ基、カルボキシ基、炭素数 2 乃至 7 個のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数 2 乃至 7 個のモノアルキルカルバモイル基又は炭素数 3 乃至 13 個のジアルキルカルバモイル基を示し、

R^6 は、水素原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 3 乃至 8 個の環状アルキル基、炭素数 7 乃至 16 個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキル基、炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数 2 乃至 7 個の脂肪族アシル基、炭素数 7 乃至 11 個の芳香族アシル基、カルバモイル基、炭素数 1 乃至 6 個のアルキルスルホニル基、炭素数 6 乃至 10 個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数 3 乃至 7 個の 1-イミノアルキル基、炭素数 2 乃至 7 個の N-アルキルホルムイミドイル基又は炭素数 7

乃至 11 個のイミノアリールメチル基を示し、

R^7 及び R^8 は、水素原子又は炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基を示し、

あるいは、 R^6 と R^7 が一緒になって、又は、 R^7 と R^8 が一緒になって、炭素数 2 乃至 5 個のアルキレン基を示し、

n は、0、1 又は 2 を示す。] で表される化合物、その薬理上許容し得る塩及びそのプロドラッグ。

2. R^1 が、水素原子又は水酸基である、請求の範囲第 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

3. R^2 が、水素原子である、請求の範囲第 1 項又は第 2 項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

4. R^3 が、炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基又は炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアリルアルキルスルホニル基である、請求の範囲第 1 項乃至第 3 項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

5. R^3 が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基である、請求の範囲第 1 項乃至第 3 項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

6. R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のハロゲン置換アルキル基又はカルバモイル基である、請求の範囲第 1 項乃至第 5 項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

7. R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、水素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基である、請求の範囲第 1 項乃至第 5 項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

8. R^6 が、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数3乃至8個の環状アルキル基、炭素数7乃至16個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数6乃至10個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数3乃至7個の1-イミノアルキル基、炭素数7乃至11個のイミノアリールメチル基又は炭素数2乃至7個のN-アルキルホルムイミドイル基である、請求の範囲第1項乃至第7項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

9. R^6 が、メチル、エチル又はイソプロピル基、シクロペンチル基、ベンジル又はフェネチル基、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エチル又は2-(4-ピリジル)エチル基、フェニル基、4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル、2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル、4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル、5,6-ジヒドロ-2H-[1,4]チアジン-3-イル又は4-ピリジル基、ホルムイミドイル基、1-イミノプロピル基、イミノフェニルメチル基又はN-エチルホルムイミドイル基である、請求の範囲第1項乃至第7項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

10. R^7 及び R^8 が、水素原子又は炭素数1乃至6個のアルキル基である、請求の範囲第1項乃至第9項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

11. R^6 と R^7 が一緒になって、又は、 R^7 と R^8 が一緒になって、炭素数2乃至5個のアルキレン基である、請求の範囲第1項乃至第9項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

12. R^6 と R^7 が一緒になって、又は、 R^7 と R^8 が一緒になって、エチレン又はトリメチレン基である、請求の範囲第1項乃至第9項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

13. n が、1である、請求の範囲第1項乃至第12項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

14. 下記群から選択される、請求の範囲第1項に記載の化合物、その薬理上許容し得る塩及びそのプロドラッグ；

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩、

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩、

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(1-イミノプロピル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩、

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩、

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-メチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩、

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩、

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩、

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモ

イル酢酸 2 塩酸塩、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (インドリジン-7-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (1-イミノプロピル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] -3-メチルフェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-カル

バモイル-4-[1-(4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩及び

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(N-エチルホルムイミドイル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩。

15. 請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の治療又は予防有効量を含有する、医薬組成物。

16. 請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩を含有する、血液凝固性疾患の予防又は治療のための医薬組成物。

17. 請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩を含有する、脳梗塞の予防又は治療のための医薬組成物。

18. 請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩を含有する、心筋梗塞の予防又は治療のための医薬組成物。

19. 請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩を含有する、末梢循環障害の予防又は治療のための医薬組成物。

20. 血液凝固性疾患の予防又は治療のための医薬を製造するための、請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の使用。

21. 脳梗塞の予防又は治療のための医薬を製造するための、請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の使用。

22. 心筋梗塞の予防又は治療のための医薬を製造するための、請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の使用。

23. 末梢循環障害の予防又は治療のための医薬を製造するための、請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の使用。

24. 請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、血液凝固性疾患の予防方法又は治療方法。

25. 請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、脳梗塞の予防方法又は治療方法。

26. 請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、心筋梗塞の予防方法又は治療方法。

27. 請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、末梢循環障害の予防方法又は治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03355

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D211/46, 211/72, 401/04, 401/06, 413/04, 417/04, 451/06, 471/04, A61K31/435, 31/445, 31/454, 31/4545, 31/46, A61P7/02, 9/00, 43/00, 9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D211/46, 211/72, 401/04, 401/06, 413/04, 417/04, 451/06, 471/04, A61K31/435, 31/445, 31/454, 31/4545, 31/46, A61P7/02, 9/00, 43/00, 9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 01/09093 A1 (Berlex Laboratories, Inc.), 08 February, 2001 (08.02.01), Full text & US 6350761 B1 & BR 2000013292 A & EP 1200405 A1 & NO 2002000457 A	1-3, 6-10, 13, 15-23 4, 5, 11, 12, 14
P, X P, A	WO 01/30756 A1 (Sankyo Co., Ltd.), 03 May, 2001 (03.05.01), Full text & JP 2001-192366 A	1-10, 13-23 11, 12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
21 June, 2002 (21.06.02)

Date of mailing of the international search report
02 July, 2002 (02.07.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03355

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 24-27
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 24 to 27 relate to a method for treatment of a human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D211/46, 211/72, 401/04, 401/06, 413/04, 417/04, 451/06, 471/04, A61K31/435, 31/445, 31/454, 31/4545, 31/46, A61P7/02, 9/00, 43/00, 9/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D211/46, 211/72, 401/04, 401/06, 413/04, 417/04, 451/06, 471/04, A61K31/435, 31/445, 31/454, 31/4545, 31/46, A61P7/02, 9/00, 43/00, 9/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/09093 A1 (BERLEX LABORATORIES, INC.) 2001.02.08 全文参照	1-3, 6-10, 13, 15-23
A	& US 6350761 B1 & BR 2000013292 A & EP 1200405 A1 & NO 2002000457 A	4, 5, 11, 12, 14
PX PA	WO 01/30756 A1 (三共株式会社) 2001.05.03 全文参照 & JP 2001-192366 A	1-10, 13-23 11, 12

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.06.02

国際調査報告の発送日

02.07.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希



4P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 24-27 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲24-27は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。